

UNIVERSITÉ DE NANCY

LES

ALCALOÏDES des PAPAVERACÉES

(à l'exception du *Papaver somniferum*)

THÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention Pharmacie)

PAR

FÉLIX CAUCHOIS

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Né à EU (Seine-Inférieure), le 28 juin 1877

SOUTENUE LE 3 NOVEMBRE DEVANT LE JURY D'EXAMEN

EXAMINATEURS DE LA THÈSE : { MM. FAVREL, *Président*
BRUNTZ
GIRARDET } *Juges*

EPINAL

IMPRIMERIES KLEIN

1917



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547417_0048

UNIVERSITÉ DE NANCY

LES

ALCALOÏDES des PAPAVERACÉES

(à l'exception du *Papaver somniferum*)

THÈSE

PRÉSENTÉE A L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

(Mention Pharmacie)

PAR

FÉLIX CAUCHOIS

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

Né à EU (Seine-Inférieure), le 28 juin 1877

SOUTENUE LE 3 NOVEMBRE DEVANT LE JURY D'EXAMEN

EXAMINATEURS DE LA THÈSE : { MM. FAVREL, *Président*
BRUNTZ }
GIRARDET } *Juges*

EPINAL

IMPRIMERIES KLEIN

1917



UNIVERSITÉ DE NANCY — ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Directeur : M. BRUNTZ I ☼, ☼

Assesseur : M. FAVREL ☼, I ☼.

Professeurs :

MM. FAVREL ☼, I ☼	Chimie organique.
GRÉLOT ☼, I ☼	Pharmacie galénique.
BRUNTZ I ☼, ☼	Matière médicale.
N...	Analyse chimique et Toxicologie.

Chargés de cours magistraux :

MM. SARTORY ☼, ☼, ☼	Pharmacie chimique.
LAVIALLE	Histoire naturelle (Botanique).

Agrégé en exercice :

M. DOURIS	Chimie et Toxicologie.
-----------	------------------------

Agrégé libre :

M. GIRARDET I ☼	Chimie et Toxicologie.
-----------------	------------------------

Chargés de cours :

MM. FAVREL ☼, I ☼	Chimie minérale et Minéralogie.
DOURIS	Physique.
HOLLANDE	Histoire naturelle (Zoologie).
BUSQUET ☼	Pharmacodynamie.
DOURIS	Chimie biologique.
GRÉLOT ☼, I ☼	Hydrologie et Géologie.
SARTORY ☼, ☼, ☼	Microbiologie.
VERNIER ☼	Hygiène.
N...	Législation.

Chargé de cours libre :

M. SARTORY ☼, ☼, ☼	Mycologie.
--------------------	------------

Chefs de travaux :

MM. GIRARDET I ☼	Chimie, Analyse chimique et Toxicologie.
HOLLANDE	Micrographie.
N...	Pharmacie.
VERNIER ☼	Microbiologie et Parasitologie.
PILLOT I ☼, chargé de travaux.	Physique.

Secrétariat :

MM. BONTEMPS I ☼	Secrétaire.
BERTRAND I ☼	} Commis.
TRIBOLET	
F. LAMBERT DES CILLEULS ☼, ☼, I ☼.	Secrétaire honoraire.

L'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver ni les imputer.

A Monsieur le Docteur BRUNTZ
*Professeur de Matière Médicale,
Directeur de l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Nancy,
Pharmacien - Major de 1^{re} Classe*

« Qui a bien voulu s'intéresser à ce travail
et m'encourager de ses conseils. Avec
l'hommage de ma sincère et profonde
reconnaissance ».

A Messieurs les PROFESSEURS
de l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Nancy.

« Hommage de ma vive gratitude ».

A Monsieur PERROT
*Chevalier de la Légion d'Honneur,
Professeur de Matière Médicale
à l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Paris
Pharmacien-Major de 1^{re} Classe.*

A Monsieur GUÉRIN
*Professeur Agrégé
à l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Paris.*

« Dont je considère comme un grand honneur
d'avoir été l'élève. Hommage respectueux
et témoignage de ma vive gratitude ».

AVANT-PROPOS

Le travail que nous dédions respectueusement à nos Maîtres de l'Ecole Supérieure de Pharmacie de Nancy aurait gagné, sans nul doute, à être élaboré dans l'atmosphère paisible des bibliothèques, plutôt que dans un train sanitaire, devenu depuis deux années, la maison roulante de l'auteur. Sans nous dissimuler ses imperfections, nous croyons cependant avoir réussi, malgré les difficultés nées de l'état de guerre, à nous procurer tous les documents nécessaires à la composition de cette étude, qui montre combien de recherches sont encore possibles et sans doute fécondes, pour le laboratoire et peut-être pour la thérapeutique.

INTRODUCTION

Notre travail n'a pas la prétention d'être une œuvre originale. Notre but a été d'abord de réunir en un seul mémoire les différentes recherches des savants qui se sont occupés de l'étude des alcaloïdes des Papavéracées et ensuite de chercher à en tirer des conclusions d'ordre général.

De nombreux auteurs, se basant sur la richesse en alcaloïdes du *Papaver somniferum*, se sont livrés à l'étude chimique des autres Papavéracées, cherchant à y découvrir les alcaloïdes qu'elles pouvaient contenir. Nous donnons ci-dessous la liste des espèces ayant fait l'objet de ces études. Nous suivons la classification adoptée dans le *Genera Plantarum* de BENTHAM et HOOKER (1).

Parmi tous les genres des Papavéracées, un certain nombre seulement ont été étudiés quant à leur contenu alcaloïdique ; pour les distinguer des autres, nous les avons intentionnellement fait figurer dans cette liste en caractères italiques et avons alors cité les espèces ayant été utilisées en vue de l'extraction des bases.

I. ROMNÉYÉES :	{	1° <i>Platystemon</i> .	
		2° <i>Platystigma</i> .	
		3° <i>Romneya</i> .	
		4° <i>Papaver</i>	<i>P. somniferum</i> , L. <i>P. Rhæas</i> , L. <i>P. dubium</i> , L. <i>P. orientale</i> , L. <i>P. hybridum</i> , L.
		5° <i>Arctomecon</i> .	
II. EUPAPAVERÉES :	{	6° <i>Argemone</i> .	<i>A. mexicana</i> , L.
		7° <i>Meconopsis</i> .	
		8° <i>Cathcartia</i> .	
		9° <i>Stylophorum</i>	<i>S. diphyllum</i> , Nutt.
		10° <i>Sanguinaria</i>	<i>S. canadensis</i> , L.
		11° <i>Bocconia</i>	<i>B. cordata</i> , Willd. <i>B. frutescens</i> , Willd. <i>B. arborea</i> , Watson.
		12° <i>Glaucium</i>	<i>G. luteum</i> , Scop. <i>G. corniculatum</i> , Curt.
		13° <i>Rœmeria</i> .	
		14° <i>Chelidonium</i>	<i>C. majus</i> , L.
		15° <i>Dendromecon</i> .	
III. HUNNEMANIEES :	{	16° <i>Hunnemania</i> .	
		17° <i>Eschscholtzia</i>	<i>E. californica</i> , Cham.

(1) BENTHAM et HOOKER. *Genera Plantarum*. — 1862 à 1867, Vol. 1, page 51.

Les différents genres de la famille des Papavéracées, groupés par les botanistes d'après leurs caractères morphologiques, sont encore, comme on le sait, rapprochés par un caractère histologique commun : la présence de cellules laticifères isolées, en files et anastomosées.

A côté des caractères morphologiques et histologiques, existe-t-il chez les plantes de la famille des Papavéracées, des caractères chimiques marqués par la présence commune d'alcaloïdes semblables ou voisins ?

C'est cette question, avec l'analyse des travaux parus sur les bases contenues dans les diverses espèces de cette famille, qui fait l'objet de notre thèse.

Nous avons entrepris une étude bibliographique spéciale pour chaque espèce mentionnée dans le tableau ci-dessus et avons pu démontrer par notre travail, l'existence d'un caractère chimique commun à tous les genres : la présence d'un alcaloïde type, la PROTOPINE, dont une étude complète, dans l'état actuel de la science, figure dans les conclusions de ce travail.

Cependant pour être exact, nous dirons que la PROTOPINE n'a pas encore été retirée de toutes les espèces du genre *Papaver* jusqu'ici étudiées. Aucun chimiste n'est parvenu, quant à présent, à l'isoler des *Papaver Rhæas*, *dubium*, *orientale* et *hybridum*. Mais, considérant que HESSE, pour obtenir la PROTOPINE du *Papaver somniferum* dû traiter une très grande quantité de plante, peut-être, en opérant de la même façon, parviendrait-on à isoler cet alcaloïde des quatre espèces que nous venons de nommer.

Nos recherches bibliographiques ont été faites avec le plus grand soin et notre connaissance approfondie des langues étrangères nous a permis de mener à bien notre travail.

Après avoir passé en revue chacune des plantes de cette famille, nous avons analysé les travaux exécutés sur le contenu alcaloïdique du latex de quelques-unes d'entre elles.

Puis, étant parvenu à localiser les alcaloïdes de la tige du *Bocconia cordata*, nous avons indiqué le procédé qui nous a permis de démontrer que les alcaloïdes n'existent que dans les laticifères.

En dernier lieu, après avoir examiné les propriétés physiques, chimiques et physiologiques des principaux alcaloïdes des Papavéracées, nous avons exposé quelques conclusions d'ordre pharmacologique.

Nous avons espéré faire plus, et avons commencé des recherches d'ordre chimique sur le contenu alcaloïdique du *Bocconia cordata*, malheureusement, les nécessités du service nous obligèrent à les abandonner. Nous nous promettons bien de les reprendre dès que cela nous sera possible.

Nous pensons ne rien avoir laissé de côté, grâce aux conseils autorisés de M. DORVEAUX, le distingué bibliothécaire de l'Ecole supérieure de Pharmacie de Paris. Nous sommes heureux, en cette occasion, de lui exprimer notre très sincère reconnaissance.

Nous remercions également notre sympathique confrère, M. JALOUX, Pharmacien de 1^{re} Classe, qui nous a fourni quelques précisions sur l'emploi des différentes espèces des Papavéracées mentionnées dans les Pharmacopées françaises et étrangères.

LES ALCALOÏDES

DES

PAPAVÉRACÉES

(à l'exception du *PAPAYER SOMNIFERUM*)

PAPAYER RHÆAS, L.

(Coquelicot, Coquelourde ou Pavot-coq)

CARACTÈRES BOTANIQUES. (1) — Plante herbacée annuelle, velue-hérissée. Tige de 20-60 cm. dressée, très rameuse. Feuilles pennatipartites à segments lancéolés-aigus, incisés-dentés; les feuilles caulinaires sessiles, à segment terminal très développé. Pédoncules à poils très étalés. Fleurs grandes; sépales 2 caducs; pétales 4 d'un rouge vif, libres entre eux, chiffonnés dans le bouton, à onglet taché de noir, caducs; étamines nombreuses, à filets filiformes; capsules courtement obovales, glabres, surmontées d'un disque stigmatifère. Graines nombreuses, très petites, noires.

Le *Papaver Rhæas* exhale une odeur opiacée; il renferme un latex blanc, abondant, âcre et amer.

ORIGINE. — Le *Papaver Rhæas* est originaire de l'Asie, d'où il aurait été apporté mélangé à des céréales.

AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — On le trouve dans les champs et les moissons dans toute la France, l'Europe centrale et méridionale, l'Asie occidentale et centrale et l'Afrique septentrionale.

ALCALOÏDES

Dès 1826, RIFFARD (95) étudia la matière colorante des fleurs du Coquelicot et son application industrielle pour la teinture.

La même année, VAUQUELIN (114) signala la présence de la MORPHINE dans cette plante, ce qui n'empêcha pas TILLOY (112), pharmacien à Dijon, de revendiquer, en 1827, la priorité de cette découverte.

(1) D'après H. COSTE. — Flore descriptive et illustrée de la France. 1901, T. I. p. 60.

Par contre, en 1827 également, VOGEL (116), pas plus d'ailleurs que PESCHIER (86), n'y trouvèrent aucune trace de cet alcaloïde.

TILLOY prépara avec les capsules du *Papaver Rhæas* un extrait aqueux qu'il reprit par l'alcool et qu'il distilla ensuite. Il lui resta un nouvel extrait aqueux qu'il étendit d'eau afin de précipiter les matières résinoïdes, puis il traita le filtratum par la magnésie. Il se forma alors un précipité. Il le rassembla sur un filtre et, après l'avoir lavé et séché, il l'épuisa par l'alcool. Les solutions alcooliques réunies lui fournirent un alcaloïde qu'il prit pour de la MORPHINE.

En opérant sur toutes les espèces de Pavots cultivés en France, TILLOY retrouva toujours cette soi-disant MORPHINE.

CHEVALIER (15), dans son Dictionnaire des drogues simples et composées, à l'article « Coquelicot », rapporte avoir trouvé, lui aussi, de la MORPHINE dans un extrait préparé avec des fleurs.

Toujours en 1827, BEETZ et LUDWIG (7) firent l'analyse des fleurs de *Papaver Rhæas* et cherchèrent à en isoler la MORPHINE signalée par les auteurs nommés ci-dessus ; ils n'y parvinrent pas. Il est vrai qu'ils se bornèrent à préparer un extrait acétique qu'ils traitèrent ensuite par l'ammoniaque. L'extrait acétique ne précipitant pas, ils conclurent à l'absence de tout alcaloïde dans les fleurs du *Papaver Rhæas*.

L'indécision sur ce point régna jusqu'en 1830. A cette époque, RIFFARD (96) trancha nettement la question. Il fit dissoudre de l'extrait de *Papaver Rhæas* dans de l'eau, fit bouillir cette solution avec de la magnésie et obtint ainsi un précipité qu'il épuisa par l'alcool, au bain-marie. Il réunit ensuite les solutions alcooliques, les évapora à sec et purifia le résidu en le reprenant par l'alcool. Par refroidissement, ce liquide abandonna une matière blanche, savonneuse, sur laquelle RIFFARD essaya l'action de l'acide azotique et celle du perchlorure de fer ; ces réactifs ne donnèrent pas les colorations rouge sang et bleue, caractéristiques de la MORPHINE.

Il essaya ensuite, sans plus de succès, l'action de ces réactifs sur la solution alcoolique filtrée ; mais, ayant simultanément fait agir ces mêmes réactifs sur une solution alcoolique très étendue de MORPHINE, il se rendit compte que, dans de telles conditions, les réactions colorées ne se produisaient pas. Il en conclut que, pour agir, les réactifs devaient être employés sur l'alcaloïde lui-même. Il fit donc évaporer à sec sa solution alcoolique et essaya de nouveau l'action de l'acide azotique et celle du perchlorure de fer sur le résidu de l'évaporation. Le résultat fut encore négatif et RIFFARD affirma que l'alcaloïde retiré du *Papaver Rhæas* ne pouvait pas être de la MORPHINE.

La même année, MEYLINK (71) et STRATING (110) confirmèrent

le fait. MEYLINK, cherchant à extraire de la MORPHINE du *Papaver Rhæas* par le procédé indiqué par TILLOY, après plusieurs essais, ne put y parvenir. STRATING ne réussit pas davantage à l'isoler des capsules sèches de cette plante.

Par contre, WINCKLER (123), en 1831, prétendit avoir isolé de la MORPHINE des capsules vertes du Coquelicot en opérant : 1° sur un extrait aqueux obtenu par décoction ; 2° sur un extrait aqueux acide (acide chlorhydrique), en épuisant les capsules à une température de 50-60° ; 3° sur un extrait alcoolique, en se servant d'alcool à 60°.

A la suite des travaux de STRATING et de WINCKLER, l'indécision subsistait donc toujours. On ne savait pas, si oui ou non, le *Papaver Rhæas* renfermait de la MORPHINE.

L'étude du contenu alcaloïdique du *Papaver Rhæas* resta longtemps en suspens et ne fut reprise qu'en 1842, par FILHOL (27) qui opéra sur les capsules vertes de cette plante. Il les fit bouillir avec de l'eau, évapora ensuite, obtint un extrait très acide qu'il reprit par environ trois fois son poids d'eau et alcalinisa. Il se forma ainsi un léger trouble et le liquide abandonné au repos se prit en gelée au bout de quelques jours. FILHOL délaya cette gelée avec un peu d'eau et obtint alors un précipité peu abondant, dû, en partie, à du phosphate d'alumine dissout dans la liqueur mère extractive, à la faveur des acides contenus dans les capsules de cette plante. Il filtra donc la liqueur alcaline, épuisa par l'alcool à 90° bouillant le léger précipité recueilli, puis il évapora. La liqueur alcoolique abandonna une matière résineuse que FILHOL traita par une petite quantité d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique. Ayant filtré cette solution, il y ajouta un excès d'ammoniaque, provoquant ainsi la précipitation d'un produit blanc qu'il fit sécher et qu'il reprit par l'alcool à 90°. Cette solution fournit, par évaporation, des cristaux basiques, blancs, décomposables par la chaleur, solubles dans les acides étendus et dans la potasse. Comme ces cristaux bleuissaient au contact du perchlorure de fer et rougissaient fortement en présence de l'acide azotique, FILHOL pensa avoir trouvé de la MORPHINE.

En 1846, L. MEIER (68) découvrit dans le *Papaver Rhæas* deux acides particuliers qu'il nomma l'un « acide rhæadinique », l'autre, « acide de Coquelicot ». Il essaya en vain de déterminer la nature de la matière colorante.

AUBERGIER (3), en 1847, mentionna la présence de la MORPHINE dans le *Papaver Rhæas*.

L'étude des bases du *Papaver Rhæas* ne fut reprise qu'en 1865, par HESSE (43). En cherchant à établir la présence de la MORPHINE

dans les capsules de cette plante, cet auteur parvint à en isoler un alcaloïde différent absolument de celle-ci. Il le nomma RHÆADINE. Dissout dans l'éther, il en cristallisait en prismes blancs ; il était soluble également dans l'alcool, l'eau et les solutions alcalines. Il était presque insipide. L'ammoniaque le précipitait de ses solutions salines en flocons blancs cristallins et, dans ce cas, il offrait ceci de particulier que, même à froid, il se combinait avec n'importe quel acide avec production d'une coloration rouge pourpre superbe. A la suite de cette combinaison, l'alcaloïde du début se transformait en une masse brune amorphe. Selon HESSE, la RHÆADINE se trouverait également dans les meilleurs Opiums, bien qu'elle n'en ait pas encore été isolée à l'état pur.

HESSE se proposa de publier un rapport détaillé tendant à prouver que la RHÆADINE, d'après son mode d'obtention, ses propriétés, sa composition, serait voisine de la PORPHYROXINE extraite de l'Opium par MERCK.

En 1866, ce même auteur (44) épuisa avec de l'eau chaude, la plante entière, sèche et pulvérisée ; il réduisit la solution à un faible volume par l'action d'une température modérée, satura cet extrait légèrement acide par une solution de soude et l'agita ensuite avec de l'éther jusqu'à ce qu'il ne recueillit plus d'alcaloïde. La RHÆADINE fut aussitôt déplacée par agitation avec une solution de bitartrate de soude. La solution, débarrassée de l'éther, donna avec l'ammoniaque un abondant précipité amorphe, blanc grisâtre qui devint bientôt plus compact et cristallin. Rassemblé, le précipité fut lavé à l'eau froide et séché ; HESSE le fit bouillir ensuite avec de l'alcool qui entraîna non seulement des matières colorantes, mais encore un autre alcaloïde qui, d'après cet auteur, n'existerait qu'en très petite quantité dans le *Papaver Rhæas* et dont les propriétés lui parurent être identiques à celles de la THÉBAÏNE.

Quant à la RHÆADINE, elle resta presque entièrement dans la partie insoluble. Pour obtenir cette base à l'état pur, HESSE fit dissoudre le résidu dans l'acide acétique ; il traita la solution par le noir animal, jusqu'à décoloration complète et l'alcalinisa ensuite par l'ammoniaque. Il se produisit aussitôt un volumineux précipité blanc qui devint rapidement cristallin. En dissolvant ce précipité dans l'acide acétique et en versant la liqueur dans une solution alcoolique alcalinisée par l'ammoniaque, HESSE obtint la RHÆADINE en gros cristaux.

Le plus souvent, la RHÆADINE se présente en petits cristaux blancs prismatiques, peu solubles dans l'éther, la benzine, le chloroforme, l'alcool, l'eau, l'ammoniaque, la solution de soude et l'eau de chaux.

Les solutions alcooliques de RHÆADINE bleussent à peine le papier

rouge de tournesol ; ainsi que les solutions salines, elles sont insipides, non toxiques.

La RHÆADINE ne contient pas d'eau de cristallisation, elle fond à 232° en se colorant et en se volatilissant en partie. Chauffée sur une lame de platine, elle fond d'abord et brûle ensuite sans résidu.

En faisant l'analyse de ce produit préalablement desséché à 100°, HESSE trouva les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :			Calculé pour :
	I	II	III	$C^{21}H^{21}NO^6$
C	66,11 %	65,56 %	65,64 %	65,79 %
H	5,55 -	5,57 -	5,45 -	5,48 -
N	—	—	3,62 -	3,65 -

La RHÆADINE se dissout bien dans les acides, mais elle ne peut ni les neutraliser, ni se combiner avec eux sans se décomposer au bout d'un certain temps. Elle se dissout dans l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique légèrement concentrés en leur communiquant une coloration rouge pourpre caractéristique. Si l'on opère avec des acides très dilués, surtout en évitant un excès d'acide, on obtient une solution incolore. L'acide tartrique est déjà bien moins actif que l'acide chlorhydrique ; mais, de tous les acides essayés, l'acide acétique possède l'action la plus faible. Ainsi, à froid, cet acide agit à peine sur la base ; à chaud, la réaction a lieu.

La coloration pourpre due à l'action des acides sur la RHÆADINE disparaît sous l'action des alcalis pour reparaitre aussitôt que le milieu redevient acide. Le pouvoir colorant du produit qui se forme alors est d'une puissance extraordinaire : 1 partie de RHÆADINE, en se combinant avec les acides, peut colorer en rouge pourpre 10.000 parties d'eau, en rose vif 200.000 parties et en rouge faible, encore perceptible, 800.000 parties. Si l'on considère que, lors de la combinaison, il ne se forme que 5 0/0 de matière colorante, il s'ensuit qu'une partie de cette dernière peut colorer en rouge 16 millions de fois son poids d'eau.

Cette réaction, sensible au plus haut degré, permet de démontrer non seulement la présence de la RHÆADINE dans toutes les parties du *Papaver Rhæas* mais aussi de la retrouver dans les capsules du *Papaver somniferum*, ainsi que dans le latex de ces deux plantes.

En outre, HESSE isole la RHÆADINE de l'Opium et selon lui, cet alcaloïde formerait environ 1 0/0 de la PORPHYROXINE de MERCK.

Les acides sulfurique et azotique concentrés dissolvent la RHÆADINE en la décomposant ; le premier donne alors une coloration vert olive, le second une coloration jaune.

Une solution de RHÆADINE dans l'acide chlorhydrique dilué, traitée par certains produits acides, forme un dépôt de différents sels. Avec

l'acide tannique, par exemple, on obtient un précipité blanc amorphe de tannate de RHÆADINE ; avec du bichlorure de mercure en solution concentrée, un précipité blanc de chloro-mercure de RHÆADINE ; avec l'iodure de mercure en présence d'iodure de potassium, un précipité légèrement jaune d'iodomercure de RHÆADINE ; enfin, avec une solution de chlorure d'or, un précipité jaune de chloro-aurate de RHÆADINE.

HESSE, en ajoutant une solution de chlorure de platine à une solution de RHÆADINE dans l'acide chlorhydrique dilué, obtint un produit jaune amorphe qui, dans un dessiccateur, ne perdit aucune trace d'eau de cristallisation, mais qui, à 110°, abandonna 0,0049 gr. d'eau pour 0,1838 gr. de produit, soit 2,66 0/0 ; en outre, après combustion, ce chloroplatinate de RHÆADINE laissa 0,0299 gr. de platine. D'où :

	Chiffres trouvés :	Calculé pour :
	I	$C^{21}H^{21}NO^6HCl, PtCl^4 + 2H^2O$
Pt	16,26 %	16,25 %
H ² O	2,66 -	2,96 -

Lorsqu'une solution de RHÆADINE est mise en contact avec les acides forts, notamment avec les acides minéraux, elle présente, après un certain temps, une superbe coloration rouge pourpre et, en même temps, une petite partie de cet alcaloïde se décompose avec dégagement d'anhydride carbonique. La matière colorante qui se forme dans ces conditions disparaît complètement par des traitements successifs au noir animal. Après décoloration, la solution précipite par l'ammoniaque en donnant des petits cristaux prismatiques blancs, à peine solubles dans l'éther, l'alcool, l'eau et l'ammoniaque, mais très solubles dans les acides, sans présenter de phénomène de coloration (sauf pour l'acide azotique qui les dissout avec décomposition et coloration jaune). Les solutions alcooliques de ces cristaux colorent en bleu le papier rouge de tournesol ; ils possèdent tous les caractères d'une base forte et neutralisent complètement les acides, alors que la RHÆADINE, comme nous venons de le voir, est une base faible ne possédant pas ces propriétés. Cette nouvelle base fut nommée par HESSE : RHÆAGÉNINE. Elle est insipide, mais ses sels sont amers ; elle fond à 223° en fournissant un liquide incolore qui brunit bientôt, puis se décompose ; elle n'est pas volatile, ce qui la distingue encore de la RHÆADINE.

Comme la RHÆADINE, la RHÆAGÉNINE est anhydre. L'analyse de cette dernière base desséchée à 100° donna à HESSE les chiffres suivants :

	Chiffres trouvés :	Calculé pour :
	I	$C^{21}H^{21}NO^6$
C	65,52 %	65,79 %
H	5,44 -	5,48 -
N	3,77 -	3,65 -

HESSE prépara avec la RHÆAGÉNINE un certain nombre de sels. Il analysa son chloroplatinate et les chiffres qu'il obtint s'accordèrent avec la formule $C^{21}H^{21}NO^6 HCl, PtCl^4$.

Il résulte des faits exposés et des données analytiques rapportées ci-dessus que la RHÆAGÉNINE se forme lorsqu'on fait agir un acide sur une solution de RHÆADINE et qu'il ne se produit là qu'une simple modification dans la disposition des molécules, attendu que la formule de la RHÆAGÉNINE contient exactement le même nombre d'atomes de carbone, d'hydrogène, d'azote et d'oxygène que celle de la RHÆADINE. La transformation est en tous cas certaine puisque, partant d'une base faible, on obtient, après l'action des acides, une base forte.

Comme produit de réaction secondaire, il faut noter la formation de l'alcaloïde colorant rouge dont la nature est encore indéterminée. En résumé, le travail de HESSE est très important, il établit l'absence certaine de la MORPHINE dans le *Papaver Rhæas* et la présence dans cette plante, d'un alcaloïde, la RHÆADINE, dont il fixe les caractères physiques et chimiques et donne la composition.

Les travaux de HESSE, en ce qui concerne l'absence de MORPHINE dans le *Papaver Rhæas*, furent confirmés en 1873 et en 1874, par ATTFIELD (2). Cet auteur, en opérant chaque fois de façon différente, fit trois essais sur les pétales de cette plante. En aucun cas, il ne put obtenir avec l'alcaloïde isolé, les réactions de la MORPHINE.

En 1876, SELMI (109) effectua des recherches dans le même sens, mais en opérant sur le latex des capsules vertes du *Papaver Rhæas*. Il trouva dans celui-ci un alcaloïde analogue à la MORPHINE, peu soluble dans l'éther, soluble dans l'alcool amylique, réduisant l'acide iodique et se colorant en bleu en présence du perchlorure de fer. SELMI ne dit pas comment il isola cette nouvelle base. D'après lui, ce produit ne différerait de la MORPHINE que par les réactions suivantes :

	MORPHINE	Alcaloïde de SELMI
EAU IODO-IODURÉE :	Précipité qui, même après 36 heures, ne présente que quelques cristaux microscopiques.	Formation rapide de cristaux qui se désagrègent presque aussitôt.

PAPAYER RHÆAS

Solution d'ACÉTATE de PLOMB :	Solution de MORPHINE	Solution de l'Alcaloïde de SELMI
	En mélangeant une goutte de chacune de ces solu- tions et en chauffant légèrement : Colora- tion orange, passant ensuite au violet pour se décolorer en fin de compte.	En opérant dans les mê- mes conditions que ci- contre : Coloration jaune persistante.

En 1877, HESSE (47) opéra également sur le latex des capsules fraîches du *Papaver Rhæas* ; il essaya en vain d'en isoler la MORPHINE et l'alcaloïde analogue à celle-ci. Par contre, il retira de ce latex 2,10 0/0 de RHÆADINE et des traces d'un autre alcaloïde, en partie cristallisable, qu'il se proposa d'étudier dans la suite.

L'absence de la MORPHINE dans le *Papaver Rhæas* paraissait donc nettement tranchée, lorsque DIETERICH (19), en 1888, fit paraître une étude sur le contenu en MORPHINE des capsules et des semences du *Papaver Rhæas*. Cet auteur prépara successivement des extraits aqueux et des extraits alcooliques qu'il évapora jusqu'à consistance ferme. Il fit ensuite dissoudre dans l'eau une quantité déterminée de ces extraits, filtra et ajouta de l'ammoniaque, puis enfin de l'éther acétique. Après 48 heures, il se sépara, d'après l'auteur, de la MORPHINE qui fut absorbée à l'aide d'agitations répétées avec du chloroforme. DIETERICH dressa un tableau des proportions de la soi-disant MORPHINE qu'il recueillit dans chacun des cas (0,07 à 0,017 0/0). Toutefois, cet auteur ne fournit aucune justification qui permette de formuler une opinion sur l'exactitude des faits qu'il avance ; il ne donne aucune réaction capable d'identifier l'alcaloïde qu'il dose.

Cette communication, venant après celle de SELMI qui prétendait avoir trouvé dans les capsules vertes du *Papaver Rhæas*, un alcaloïde ressemblant à la MORPHINE, incita fortement HESSE (48) à faire un nouvel examen chimique de cette plante. En 1890, cet auteur traita donc des pétales de Coquelicot en suivant exactement le procédé indiqué par DIETERICH. Il obtint des cristaux qui, selon ce dernier auteur, devaient être de la MORPHINE. Leur forme rappelait en effet celle des cristaux de cette base ; mais ils étaient insolubles dans une solution étendue de soude, alors que la MORPHINE est très soluble dans ce réactif. L'opinion de DIETERICH était donc erronée. Ces cristaux étaient solubles dans l'acide sulfurique dilué et la solution donnait avec l'ammoniaque et la soude un précipité cristallin. A chaud, cette même solution acide se colorait en rouge, rappelant ainsi l'un des caractères propres de la RHÆADINE.

HESSE ne parvint pas à déterminer exactement la nature de cet

alcaloïde, mais dans tous les cas, le fait essentiel était établi, l'alcaloïde isolé par DIETERICH n'était certainement pas de la MORPHINE.

Dans le même rapport, HESSE rappelle qu'ATTKINSON, dans une des séances de l'Association Pharmaceutique Anglaise, s'était élevé contre l'hypothèse, alors admise, de la présence de la MORPHINE dans le *Papaver Rhæas*.

L'étude du *Papaver Rhæas* ne fut reprise ensuite qu'en 1906 par PAVESI (83) qui suivit une méthode d'extraction tout à fait différente de celle décrite par HESSE.

Cet auteur opéra successivement sur le *Papaver Rhæas* frais et sec. Dans les deux cas, la plante finement divisée fut triturée avec un lait de chaux de façon à obtenir une bouillie épaisse. Cette bouillie, après avoir été desséchée à l'air, fut épuisée par de l'éther dans un appareil à reflux. Reprenant ensuite la liqueur éthérée par une solution aqueuse de bitartrate de soude, il alcalinisa cette dernière avec de l'ammoniaque et obtint un alcaloïde presque pur, à l'état pulvérulent. Cette poudre fut ensuite épuisée à nouveau par l'éther, dans un appareil à reflux.

PAVESI obtint ainsi de la RHÆADINE presque pure, blanche, cristallisée en petites aiguilles soyeuses. Il la débarrassa des traces d'impuretés qui la souillaient encore par un traitement à l'acide chlorhydrique ; il remit la base en liberté par l'ammoniaque et la reprit par l'éther.

La RHÆADINE ainsi obtenue fut ensuite soumise, pendant quelque temps, à l'action de l'alcool à 95°, le liquide alcoolique filtré, puis abandonné à l'évaporation spontanée. Dans ces conditions, la RHÆADINE se déposa en fines aiguilles blanches, groupées en faisceaux. Après deux cristallisations semblables, elle ne fondit plus qu'à 245-247° (d'après HESSE, P. F. : 232°) et ce point de fusion resta invariable dans la suite, quel que fût le nombre des cristallisations. Le même alcaloïde obtenu par sublimation dans un courant d'anhydride carbonique fondit encore à la même température.

Un dosage de l'azote contenu dans cet alcaloïde, fournit à PAVESI 3,69 0/0, chiffre correspondant à la proportion 3,65 0/0 que représente la formule $C^{21} H^{21} NO^6$. Un dosage du platine contenu dans le chloroplatinate de cet alcaloïde confirma l'exactitude de cette formule qui n'est autre que celle déjà établie par HESSE.

Avec les acides, principalement par l'action de la chaleur, PAVESI observa aussi la coloration rouge pourpre, caractéristique de la RHÆADINE, mais, pas plus que HESSE, il ne put déterminer la nature du chromogène.

Sous l'action des acides minéraux, il constata également la formation d'un isomère, la RHÆAGÉNINE déjà obtenue par HESSE. Après

plusieurs cristallisations dans l'alcool à 95°, PAVESI recueillit la RHÆAGÉNINE en cristaux fusibles à 235-237° (d'après HESSE, P.F : 233°).

Voici, d'après PAVESI, l'action des réactifs généraux des alcaloïdes sur la RHÆAGÉNINE et la RHÆADINE ; les réactions sont absolument identiques :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration rouge sang très vive, virant rapidement au rouge brun foncé, ensuite au noir olivâtre, pour devenir légèrement brunâtre quelques heures après.
ACIDE AZOTIQUE concentré :	Coloration jaune clair; en évaporant à siccité : résidu rouge brun.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration noir olivâtre et verte sur les bords des liquides en contact.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration rouge sang, passant très rapidement au noir olive.

Les travaux de PAVESI renferment toute une série de dosages effectués à différentes époques de l'année et sur chacune des parties du *Papaver Rhæas* frais et sec. Ces dosages prouvent que la RHÆADINE existe dans tous les organes de cette Papavéracée.

En résumé, il est absolument certain que le *Papaver Rhæas* NE CONTIENT PAS DE MORPHINE. Le seul alcaloïde qu'on en ait isolé jusqu'à ce jour est :

la RHÆADINE

C²¹ H²¹ NO⁶

P.F : 245-247°

PHARMACOLOGIE. — Le Coquelicot est universellement connu ; il figure dans les pharmacopées les plus anciennes. On emploie ses pétales sous forme d'infusions, comme calmantes, expectorantes et adoucissantes.

Les pétales figurent dans les pharmacopées suivantes : France (toutes éditions), Allemagne (1872), Angleterre, Argentine, Belgique et Hollande (toutes éditions), Hongrie (1871), Mexique, Suisse et Grèce (toutes éditions).

Chez nous, on utilise les pétales pour la préparation du sirop Desessartz, de la Pâte et des Espèces pectorales ; ils servent aussi à colorer l'Eau de Rabel.

En Belgique, les pétales de Coquelicot sont employés sous forme de Sirop Desessartz et d'Extrait fluide.

Dans la Pharmacopée anglaise ainsi que dans celle de l'Inde, il figure un Sirop de Coquelicot.

PAPAYER DUBIUM, L.

CARACTERES BOTANQUES. (1) — Plante annuelle, velue. Tige 20-60 cm long, dressée, rameuse. Feuilles glaucescentes, pennatipartites, à segments lancéolés-aigus, incisés-dentés, les supérieures sessiles, à segment terminal peu apparent. Pédoncules très longs, à poils appliqués. Fleurs assez grandes; sépales 2, caducs; pétales 4, d'un rouge vif, à tache violet foncé à la base; étamines nombreuses, à filets filiformes et anthères violacées; stigmates 4-12, sur un disque stigmatifère à lobes peu marqués, se recouvrant peu ou point par les bords. Capsule assez épaisse, glabre, en massue.

Le *Papaver dubium* contient un latex blanc, très abondant.

AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — Lieux incultes et cultivés; moissons dans toute la France, presque toute l'Europe; l'Asie occidentale, jusqu'à l'Inde; l'Afrique septentrionale.

ALCALOÏDES

PAVESI est le seul auteur qui se soit occupé de la composition chimique du *Papaver dubium*. Ses premiers travaux (82) datent de 1905. Il traita cette plante par la chaux en suivant le procédé qu'il avait déjà employé pour le *Papaver Rhæas*. Il opéra sur les capsules desséchées et pulvérisées et utilisa comme dissolvant l'éther de pétrole. Le produit obtenu dans ces conditions ne possédait aucune des propriétés de la RHÉADINE. C'était une masse amorphe, légèrement jaunâtre que PAVESI traita à chaud par une solution à 10 0/0 d'acide chlorhydrique. Par refroidissement, cette solution abandonna des petites paillettes nacrées qui possédaient une réaction acide. En ajoutant de l'ammoniaque en excès à une solution de ces paillettes en milieu acide, la base s'en sépara sous forme d'un précipité blanc floconneux, soluble dans l'éther, l'éther de pétrole et le chloroforme. Par évaporation, ces diverses solutions abandonnèrent des cristaux en lamelles microscopiques, fondant à 230° et donnant en présence des réactifs généraux des alcaloïdes les réactions suivantes :

(1) D'après H. COSTE. Flore descriptive de la France, 1901, T. I., p. 61.

ACIDE SULFURIQUE concentré : Coloration brune.

ACIDE AZOTIQUE concentré : Aucune coloration; mais en ajoutant une goutte d'acide sulfurique concentré : Coloration rouge violacée intense, virant au brun et finalement au jaune. (Aucun autre alcaloïde des *Papavéracées* ne donne cette réaction.)

REACTIF DE FROEHDE : Coloration gris-bleu, passant au vert olivâtre, au brun et ensuite au jaune.

PAVESI donna à cette nouvelle base le nom d'APORRHÉINE. Il est impossible de la confondre avec la RHÉADINE car elle ne donne aucune coloration rouge lorsqu'on la chauffe avec les acides minéraux dilués. Enfin, elle se distingue nettement des autres alcaloïdes des *Papavéracées* par ses réactions colorées.

En 1906, PAVESI (83) entreprit de nouvelles recherches dans le but d'établir l'absence certaine de la RHÉADINE dans le *Papaver dubium*. Il suivit tout d'abord le mode d'extraction décrit plus haut, puis il employa la méthode de HESSE en la modifiant légèrement. Il épuisa les capsules vertes par l'alcool à 95° additionné d'acide acétique, distilla l'alcool, ajouta au résidu de l'eau et du carbonate de soude en excès et soumit le tout à l'extraction par l'éther. Il traita ensuite la solution éthérée par une solution de bitartrate de soude, précipita cette solution acide par un excès d'ammoniaque et épuisa de nouveau par l'éther. Le résidu de la liqueur éthérée traité à chaud par les acides minéraux dilués ne donna pas la coloration rouge pourpre caractéristique de la RHÉADINE, mais une coloration jaune orange. Ce résidu, au contact de l'acide sulfurique, donna une coloration brune, alors que, dans les mêmes conditions, la RHÉADINE fournit une coloration rouge sang très fugace, passant au brun, puis à l'olive noirâtre; avec l'acide azotique il ne se produisit aucune coloration, mais, en ajoutant une goutte d'acide sulfurique, il se forma aussitôt une coloration rouge violacée, brune, puis jaune, tandis que la RHÉADINE fournit avec l'acide azotique une coloration jaune qui ne change pas par addition d'acide sulfurique concentré.

Ces recherches confirmaient donc absolument l'exactitude des travaux précédents.

Malgré tout, PAVESI (84), en 1907, fit encore de nouveaux essais sur le *Papaver dubium*. Cette fois, il s'appliqua surtout à étudier les propriétés physiques et chimiques de l'APORRHÉINE. Après avoir isolé cet alcaloïde du *Papaver dubium*, il le purifia en le reprenant à plusieurs reprises par l'acide chlorhydrique dilué, l'ammoniaque et l'éther, traitements à la suite desquels le chlorhydrate perdit la propriété de se dissoudre dans l'eau en la colorant en jaune orangé.

L'APORRHÉINE ainsi purifiée et obtenue par évaporation d'une solution éthérée était amorphe, incolore, soluble dans l'éther, le sulfure

de carbone, l'éther acétique, l'éther de pétrole et l'alcool ; elle était peu soluble dans l'eau et les liquides alcalins.

L'APORRHÉINE formait avec les acides des sels acides bien cristallisés. PAVESI prépara le chlorhydrate de cette base et l'obtint en petites écailles d'un blanc argenté. Ces dernières donnèrent à l'analyse les chiffres suivants :

	Chiffres trouvés :				Calculé pour :
	I	II	III	IV	$C^{18}H^{16}NO^2HCl$
C	69,01 %	68,72 %	—	—	68,64 %
H	5,28 -	4,99 -	—	—	5,45 -
N	—	—	4,62 %	—	4,46 -
Cl	—	—	—	10,98 %	11,26 -

PAVESI prépara et analysa aussi le chloro-platinate d'APORRHÉINE et les données analytiques qu'il obtint confirmèrent l'exactitude de la formule $C^{18}H^{16}NO^2$.

Les réactions que fournit l'APORRHÉINE pure en présence des réactifs généraux des alcaloïdes diffèrent sensiblement des précédentes et sont les suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Pas de coloration au début de la réaction, puis, coloration jaune orangé virant peu à peu au jaune sale.
ACIDE AZOTIQUE (D: 1,5) :	Coloration violette, puis rouge sang très persistante, enfin jaune.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration violet noirâtre virant à l'olive.

Les solutions aqueuses de chlorhydrate d'APORRHÉINE exposées à la lumière se colorent en brun et laissent déposer une poudre brune soluble dans l'éther. Une telle solution éthérée abandonnée à l'évaporation spontanée fournit à PAVESI des aiguilles blanches cristallines, constituées par une base toute différente de l'APORRHÉINE. Il désigna cette nouvelle base sous le nom d'APORRHÉGINE ; malheureusement, il ne put recueillir qu'une quantité insignifiante de ce produit et ne put essayer sur lui que l'action des réactifs généraux des alcaloïdes, sans pouvoir le caractériser autrement.

Nous avons vu précédemment que l'APORRHÉINE chauffée en solution chlorhydrique fournit une coloration jaune orangé. PAVESI observa, en effet, qu'en faisant cristalliser le chlorhydrate d'APORRHÉINE dans de telles conditions, il se formait, à côté d'une petite quantité de chlorhydrate d'APORRHÉINE, des petits prismes colorés en rouge brun. Ces cristaux prismatiques, d'après l'auteur, seraient constitués par un chlorhydrate d'un troisième alcaloïde qu'il nomma APORRHÉIDINE. Par des traitements au noir animal et des cristalli-

sations successives, PAVESI parvint à décolorer presque entièrement ces cristaux.

L'APORRHÉIDINE est soluble dans l'alcool, peu soluble dans le sulfure de carbone, l'éther et l'éther de pétrole ; elle fond à 124-125°. Tout d'abord, l'acide sulfurique concentré la colore légèrement ; il lui communique ensuite une coloration violacée. L'acide azotique (D : 1,5) la colore en orangé sale, puis en jaune. Faute de produit, PAVESI ne put étudier d'autres caractères de cet alcaloïde.

Il résulte de cette étude que le *Papaver dubium*

1° NE CONTIENT PAS DE MORPHINE ;

2° Qu'il NE CONTIENT PAS NON PLUS DE RHÆADINE ;

3° Qu'on en a isolé jusqu'ici un seul alcaloïde nommé :

APORRHÉINE

$C^{18} H^{16} NO^2$

P.F : 230°

PHARMACOLOGIE. — Le *Papaver dubium* n'a jamais reçu d'application thérapeutique.

PAPAVER ORIENTALE, L.

CARACTERES BOTANIKES. (1) — Plante herbacée vivace, dressée, hérissée de soies blanches, rigides. Tige 60-90 cm. haut, simple, uniflore. Feuilles éparses, hispides des deux côtés, presque coriaces; les radicales longuement pétiolées, pennées-dentées, les inférieures incisées-dentées, à dents la plupart terminées par un poil, les caulinaires plus petites et les supérieures sessiles. Pédoncule allongé, épais, rendu scabre par la présence de soies blanches, très étroitement imprimées. Bouton floral largement ovale, 2-3 cm de long, à soies dressées-étalées. Fleurs grandes, plus de 10 cent. de diam.; sépales 2, parfois 3, épais, verts en dehors, blancs en dedans, caducs; pétales 4-6, obovales, à nervures épaisses et saillantes en dessous, rouges, sans tache ou avec onglet taché de violet foncé, longueur 5-6 cm.; étamines en nombre indéfini, filaments pourpre foncé, dilatés supérieurement; anthère grande, violacée. Fruit, capsule glabre, glauque, presque globuleuse, s'ouvrant par des valves presque rondes en dessous du disque; disque plan, à dents distantes, stigmates 13-15, rayons violacés. Graines brunes, réniformes, lâchement striées. Toutes les parties de la plante laissent écouler à la moindre incision un latex blanc qui jaunit, puis brunit à l'air.

ORIGINE. — Provinces méditerranéennes, Arménie, nord de la Perse et Caucase.

AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — Indépendamment des pays cités ci-dessus, on rencontre maintenant le *Papaver orientale* dans presque toute la France où on le cultive comme plante d'ornement.

ALCALOÏDES

Dès 1827, PETIT (87) préconisa la culture de cette plante en France, pensant qu'elle permettrait d'obtenir de l'Opium indigène, riche en MORPHINE.

Ayant pilé ensemble des tiges, des feuilles et des capsules vertes de *Papaver orientale* indigène, PETIT les épuisa par l'eau froide, puis il porta à l'ébullition la liqueur obtenue afin d'en séparer les matières albuminoïdes. Après avoir filtré, il fit évaporer la liqueur claire et obtint un extrait mou d'une couleur brune, possédant une saveur opiacée, légèrement amère et une réaction acide.

(1) D'après ENGLER. — Das Pflanzenreich (1909) T. IV-104, page 364.

Il le traita par l'alcool à 95° et la solution alcoolique obtenue fut évaporée, après filtration, en un extrait dont il fit à nouveau une solution aqueuse. Il chauffa cette dernière en présence d'un excès de magnésie et, après avoir jeté sur un filtre et lavé à l'eau distillée le précipité formé, il l'épuisa par de l'alcool. Il obtint, de la sorte, une solution alcoolique alcaline qui, par évaporation au bain de sable, laissa déposer des petites masses blanches, d'apparence cristalline, de saveur amère, insolubles dans l'eau froide, solubles dans l'alcool bouillant, prenant une teinte jaune orange au contact de l'acide azotique et vert bleuâtre au contact du perchlorure de fer.

Il opéra sur une autre partie d'extrait, utilisant cette fois l'ammoniaque. Il obtint, de cette façon, des cristaux qui présentaient les mêmes réactions que ceux obtenus lors de son premier essai. Il conclut à la présence de la MORPHINE dans le *Papaver orientale*. D'après PETIT, la plante en contiendrait environ le quart de ce qu'en renferment les bons Opiums du commerce.

Il est surprenant qu'aucun chimiste ne se soit occupé d'une question aussi importante avant 1911. A cette époque, KLEE (52) désirant savoir si, oui ou non, le *Papaver orientale* renfermait de la MORPHINE, eût l'idée d'épuiser cette plante sèche et pulvérisée en la traitant par 10 fois son poids d'alcool à 95° bouillant. Ayant aussitôt distillé l'alcool, il étendit d'eau le résidu ainsi obtenu et le soumit à l'action du bain-marie pour le débarrasser de toute trace d'alcool. Après refroidissement, KLEE filtra cet extrait aqueux, puis il épuisa à chaud avec une solution aqueuse chlorhydrique très diluée la matière restée sur le filtre. La solution acide fut ensuite alcalinisée à l'aide de bi-carbonate de soude et enfin, agitée à plusieurs reprises avec de l'éther. Les solutions étherées réunies abandonnant, par évaporation, une masse vernissée d'alcaloïdes bruts.

Cette dernière fut alors traitée par une solution N/1 d'acide chlorhydrique en léger excès et le soluté acide obtenu traité à son tour par un excès de solution de soude à 15 0/0. Il se produisit alors une légère précipitation. KLEE filtra et acidula à nouveau le filtratum alcalin par de l'acide chlorhydrique. Enfin, il alcalinisa la solution acide avec du bicarbonate de soude et agita à diverses reprises avec de l'éther. Après avoir desséché la solution étherée à l'aide de sulfate de soude anhydre, il l'abandonna à l'évaporation spontanée et obtint ainsi des cristaux fusibles à 193-194°. Il les purifia encore en les traitant par l'éther absolu dans un appareil à reflux. Par évaporation lente de la solution étherée, il recueillit alors

des cristaux fondant à 203-204° et fournissant avec les réactifs généraux des alcaloïdes, les réactions suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Aucune coloration.
ACIDE AZOTIQUE concentré :	Coloration violet sombre magnifique, brun sale, puis jaune rougeâtre.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration tout d'abord bleue, ensuite verte, plus tard vert olive foncé; après 10 minutes, coloration vert clair sur les bords des liquides en contact, cette dernière gagnant ensuite toute la masse.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration jaune pâle.
REACTIF DE MANDELIN :	Coloration olive clair, ensuite brun olive clair

En 1914, KLEE (53) entreprit de nouvelles recherches sur le contenu alcaloïdique du *Papaver orientale*. Cette fois, il recueillit une quantité suffisante d'alcaloïdes pour en faire l'analyse élémentaire. Il isola encore l'alcaloïde fusible à 203-204°, celui dont nous venons de parler à l'instant. L'analyse de cette base desséchée dans le vide au-dessus de l'acide sulfurique lui donna les chiffres suivants :

	Chiffres trouvés :	Calculé pour :
	I	$C^{19}H^{21}NO^3$
C	73,20 %	73,30 %
H	6,90 -	6,80 -
N	4,50 -	4,50 -

Cette base est par suite isomère de la THÉBAÏNE et pour cette raison, KLEE la désigna sous le nom d'ISOTHÉBAÏNE. Il établit, en outre, que cette base possédait une fonction phénol.

Ayant opéré sur une plus grande quantité de plante, KLEE parvint à isoler une assez notable quantité de la base insoluble en milieu alcalin. Il la reprit par l'acide acétique ; à la solution acide, il ajouta ensuite du bicarbonate de soude en excès et il agita avec de l'éther. Il reprit encore le résidu de la solution étherée par l'alcool étendu et obtint finalement des aiguilles groupées en mamelons, fondant à 193° et donnant les réactions colorées suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration rouge sang, ensuite rouge jaunâtre.
ACIDE AZOTIQUE :	Coloration jaune.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration rouge, puis rouge jaunâtre.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration rouge, ensuite rouge jaunâtre.

Soumis à l'analyse élémentaire, ce dernier alcaloïde fournit les chiffres suivants :

	Chiffres trouvés :	Calculé pour :
	I	$C^{19}H^{21}NO^3$
C	73,10 %	73,30 %
H	7,20 -	6,80 -
N	4,30 -	4,50 -

Par ses réactions colorées, sa forme cristalline, son point de fusion 193° , cette base était absolument identique à la THÉBAINE trouvée dans l'Opium. L'étude de ses propriétés optiques donna d'ailleurs des résultats conformes à ceux déjà établis par HESSE pour ce produit.

KLEE ne trouva nulle trace de MORPHINE dans le *Papaver orientale* ; il n'y rencontra pas non plus de PROTOPINE et, selon lui, il faudrait pour pouvoir se prononcer définitivement sur la présence ou non de ce dernier alcaloïde, opérer sur de très grandes quantités de plante.

En résumé, les seuls alcaloïdes isolés jusqu'alors du *Papaver orientale* sont :

ISOTHÉBAINE	$C^{49} H^{21} NO^3$	P.F. : $203-204^{\circ}$
THEBAINE	$C^{49} H^{21} NO^3$	P.F. : 193°

PHARMACOLOGIE. — Quant à présent, le *Papaver orientale* n'a jamais été employé en thérapeutique, dans aucun pays du monde.

PAPAYER HYBRIDUM, L.

CARACTERES BOTANQUES. (1) — Plante annuelle, assez mollement velue. Tige 20-50 cm. haut, ordinairement rameuse et dressée. Feuilles bi-tripennatifolies, à lobes lancéolés-linéaires, les caulinaires sessiles. Fleurs assez petites; sépales 2, très velus, hérissés; pétales 4, d'un rouge violacé; étamines nombreuses, à filets épaissis dans le haut; stigmates 4-8, sur un disque sinué, non lobé. Fruit, capsule ovoïde sub-globuleuse, arrondie à la base, toute hérissée de soies étalées, arquées.

Latex blanc dans toutes les parties de la plante.

AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — Champs et moissons dans presque toute la France, l'Europe centrale et méridionale, l'Asie occidentale et l'Afrique septentrionale.

ALCALOÏDES

PAVESI (83), en 1906, étudia la composition chimique du latex du *Papaver hybridum* et parvint seulement à démontrer l'existence dans cette plante d'un alcaloïde différent de la RHÉADINE, sans pouvoir, du reste, en définir les caractères.

PHARMACOLOGIE. — Cette plante a toujours été inusitée en thérapeutique

(1). D'après H. COSTE. — Flore descriptive et illustrée de la France 1901. T. I page 60.

ARGEMONE MEXICANA, L.

CARACTERES BOTANQUES. (1) — Plante annuelle, glauque, herbacée, hauteur 80 cm. Tige garnie d'aiguillons. Feuilles alternes, sessiles, larges, ornées de taches blanchâtres, pourvues de nombreux aiguillons très développés. Fleurs solitaires, terminales; sépales 2, caducs; pétales 4, d'un jaune superbe; étamines nombreuses, à filets beaucoup plus longs que l'anthère; stigmates 4-6, non soudés en disque. Fruit, capsule ovale, très allongée, à côtes saillantes, hérissée de nombreux piquants. Graines très nombreuses, brunes noirâtres, très petites et finement réticulées.

L'*Argemone mexicana* renferme un latex jaune, caustique, amer et d'une odeur pénétrante.

ORIGINE. L'*Argemone mexicana* est originaire du Mexique. D'après DE CANDOLLE (12), cette plante aurait été apportée fortuitement en Europe, vers 1592; selon lui, quelques graines se seraient trouvées mélangées à des produits importés.

AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. L'*Argemone mexicana* est la seule Papavéracée qui croisse spontanément au Mexique, aux Antilles, ainsi que dans plusieurs contrées de l'Amérique septentrionale. Elle s'acclimate assez facilement dans n'importe quelle région et en France particulièrement, où on la cultive comme plante d'ornement.

ALCALOÏDES

Les premiers travaux sur la composition chimique de l'*Argemone mexicana* remontent à 1841. Ils ont pour auteur O'SHAUGHNESSEY (81) qui isola du latex de cette plante un produit basique qu'il nomma « argémonine ».

Par contre, HAINES (40), en 1863, déclara ne pas avoir trouvé d'alcaloïde dans cette même plante.

En présence de ces contradictions, CHARBONNIER (14), en 1868, entreprit de nouvelles recherches sur la composition chimique de l'*Argemone mexicana* et prépara avec ses feuilles et ses capsules vertes un extrait alcoolico-tartrique. Après en avoir chassé l'alcool par distillation, il filtra le résidu et le traita par un excès de

(1) D'après N. BRITTON and A. BROWN; An Illustrated Flora of the Northern United States, Canada and British Possessions, 1897, Vol. II page 101.

bicarbonate de soude. Il y ajouta ensuite quatre ou cinq volumes d'éther et laissa le tout en contact pendant 24 heures, en agitant de temps en temps. Il répéta plusieurs fois ce traitement et parvint ainsi à obtenir des petits cristaux, mais, en si petite quantité, qu'il ne put les caractériser. En même temps, il élimina la majeure partie de la chlorophylle.

A la suite de cette opération, il soumit la liqueur alcaline à des agitations répétées avec de l'éther acétique. Ce dissolvant abandonna, par évaporation, un mélange de petits cristaux et de matières résineuses. Il élimina la majeure partie de ces dernières en épuisant le tout, à froid, par de l'alcool. Il fit ensuite dissoudre le résidu cristallin dans de l'alcool bouillant. Il obtint, dans ces conditions, une solution qui, évaporée à une basse température, abandonna des cristaux légèrement colorés, possédant, d'après CHARBONNIER, les caractères de la MORPHINE.

La base extraite avait absolument la même forme cristalline que la MORPHINE ; elle était insoluble dans l'eau, soluble dans l'éther, l'éther acétique et l'alcool bouillant. Elle se dissolvait également dans les acides chlorhydrique, sulfurique, acétique, etc... ainsi que dans la potasse, la soude et l'ammoniaque.

Enfin, CHARBONNIER essaya quelques réactions colorées sur cette base et simultanément sur la MORPHINE. L'acide azotique concentré produisit, dans les deux cas, une coloration rouge identique ; le perchlorure de fer donna, en opérant exactement dans les mêmes conditions, une coloration bleue identique pour chacune des deux bases ; enfin, l'une et l'autre réduisirent l'acide iodique.

Se basant sur ces propriétés communes aux deux alcaloïdes, CHARBONNIER conclut à leur identité absolue et, par suite, à la présence de la MORPHINE dans l'*Argemone mexicana*.

En 1877, ORTEGA (80) examina à son tour l'*Argemone mexicana* ; cet auteur opéra sur le latex qu'il recueillit à la suite d'incisions faites sur les capsules vertes. Il y trouva un alcaloïde qu'il prit, lui aussi, pour de la MORPHINE.

COMBS (16), en 1897, émit la même opinion.

Nous allons voir que tous deux se trompaient.

En effet, en 1898, PECKOLT (85) opérant sur une grande quantité d'*Argemone mexicana*, ne put y retrouver aucune base identique à la MORPHINE.

Cet auteur prépara avec la plante un extrait alcoolique acide (acide chlorhydrique) dont il sépara l'alcool par distillation. Il filtra ensuite l'extrait aqueux et, après y avoir ajouté du bicarbonate de soude en excès, il agita, à diverses reprises, le liquide avec de l'éther. Il parvint ainsi à recueillir 0,13 de cristaux pour 100 de

plante fraîche. PECKOLT donna à ces petits cristaux incolores, inodores et très amers le nom d' « ARGÉMONINE ».

L'acide sulfurique colorait cette « ARGÉMONINE » en violet, la dissolvant ensuite avec formation d'une coloration rougeâtre passant au vert par addition d'un cristal de bichromate de potasse, alors que la MORPHINE se dissout dans l'acide sulfurique concentré sans coloration.

En outre, l' « ARGÉMONINE » ne donnait pas toutes les réactions colorées caractéristiques de la MORPHINE. Elle était soluble dans le chloroforme, l'éther et l'alcool ainsi que dans l'alcool acidulé et l'eau également acidulée. Les solutions aqueuses acides d' « ARGÉMONINE » précipitaient par le chlorure de platine, le réactif de Mayer, l'iodure de potassium ioduré, l'acide picrique, le bichlorure de mercure et l'acide phosphomolybdique.

Somme toute, l' « ARGÉMONINE » de PECKOLT, si l'on s'en rapporte strictement à son mode d'extraction, semble bien correspondre à la base découverte par CHARBONNIER. Et, comme PECKOLT paraissait en droit, ne fusse que par la réaction à l'acide sulfurique, d'affirmer que l' « ARGÉMONINE » était certainement différente de la MORPHINE, il s'ensuit que l'opinion de CHARBONNIER était fausse.

SCHMIDT (106), en 1901, estima, sans rien affirmer toutefois, que l'alcaloïde isolé par CHARBONNIER et l' « ARGÉMONINE » de PECKOLT pouvaient être de la PROTOPINE impure.

Nous verrons plus loin qu'un fait absolument semblable se produisit à propos de l'*Eschscholtzia californica* et que l'alcaloïde que l'on avait pris, là aussi, pour de la MORPHINE, était en réalité de la PROTOPINE impure.

C'est d'ailleurs ce que SCHLOTTERBECK (100), un peu plus tard, en 1902 se proposa de prouver pour l'alcaloïde isolé de l'*Argemone mexicana*. Cet auteur opéra sur la plante sèche qu'il imbiba d'eau ammoniacale, fit sécher à l'air et épuisa ensuite par le chloroforme, dans un appareil à déplacement. Après avoir distillé la liqueur ainsi obtenue, afin d'en chasser le chloroforme, il reprit le résidu par de l'eau acidulée avec de l'acide acétique, en opérant à la température du bain-marie. Cette solution aqueuse acide fut alors réduite à un faible volume par l'emploi d'une température modérée, puis filtrée et abandonnée au refroidissement. Il se forma bientôt de très fines aiguilles d'un jaune rougeâtre que SCHLOTTERBECK sépara et qu'il fit cristalliser plusieurs fois dans l'eau.

Ces aiguilles jaunes, par leurs propriétés physiques, par leurs caractères de solubilité et leur manière de se comporter vis-à-vis des réactifs généraux des alcaloïdes incitèrent l'auteur à penser qu'il se trouvait en présence de BERBÉRINE. Une solution aqueuse de ces

aiguilles donnait avec l'eau chlorée la coloration rouge sang caractéristique de cet alcaloïde. L'iodure de potassium en poudre précipitait la solution aqueuse en la décolorant complètement. Enfin, en suivant le procédé indiqué par GAZE (33), on obtenait un composé acétoné.

Surpris de rencontrer de la BERBÉRINE dans une Papavéracée, SCHLOTTERBECK fit un second essai identique au premier en utilisant de l'*Argemone mexicana* provenant d'un échantillon absolument authentique, fourni par un museum. Cette fois encore il retrouva le même alcaloïde.

Après avoir séparé cet alcaloïde comme nous venons de l'indiquer, SCHLOTTERBECK ajouta à l'extrait acétique un excès de potasse, puis il agita, à plusieurs reprises, avec de l'éther, la liqueur ainsi obtenue. Les liqueurs éthérées furent alors réunies, filtrées, abandonnées à une évaporation partielle, puis placées dans un flacon d'Erlenmayer. Après quelques jours, il se déposa sur les parois du flacon un produit d'aspect mamelonné, blanchâtre que SCHLOTTERBECK recueillit et fit dissoudre dans l'acide acétique dilué. Il alcalinisa ensuite cette solution et agita de nouveau avec de l'éther. En répétant cette opération plusieurs fois, il obtint finalement un produit fondant à 204°, se présentant sous deux aspects : en mamelons et en cristaux prismatiques.

Un fragment de cet alcaloïde colora l'acide sulfurique en violet ; le réactif d'Erdmann donna avec lui une coloration bleu violet foncé qui devint d'un beau vert par addition d'un peu d'acide azotique. Ces réactions rappelaient bien celles de la PROTOPINE. L'auteur soumit à d'autres essais la base qu'il venait d'obtenir. Il étudia ses propriétés physiques, sa manière de se comporter vis à vis des dissolvants neutres, son action sur les réactifs colorants et précipitants des alcaloïdes et put affirmer qu'il s'agissait bien en réalité de PROTOPINE.

Si l'on considère que PECKOLT, d'une part, avait obtenu une coloration violette en faisant agir l'acide sulfurique sur son « ARGÉMONINE », que d'autre part, le mode d'extraction de cette base, ainsi que ses propriétés la rapprochaient absolument de la PROTOPINE, on peut admettre que l'alcaloïde de PECKOLT était constitué par de la PROTOPINE *impure*. Ce fait confirmait, en outre, l'hypothèse émise par SCHMIDT.

En tous cas, SCHLOTTERBECK affirme aussi ne pas avoir trouvé trace de MORPHINE dans l'*Argemone mexicana*.

En 1906, BLOEMENDAHL (10) annonça qu'il venait d'isoler un alcaloïde des graines de l'*Argemone mexicana* et que celui-ci n'était certainement pas de la MORPHINE.

La question paraissait donc résolue, lorsqu'une société allemande

lança, en Belgique, une spécialité nommée « Anti-Morphine » à base exclusivement disait cette firme, d'*Argemone mexicana*.

C'est alors que DULIERES (22), en 1908, eut l'idée d'analyser cette « Anti-Morphine ». Sa surprise fut grande en y découvrant de la MORPHINE. Or, d'après la brochure jointe au produit, le médicament devait uniquement ses propriétés aux alcaloïdes contenus dans l'*Argemone mexicana*. Il s'agissait donc de savoir si la MORPHINE trouvée par DULIERES provenait réellement de la plante ou bien si elle avait été ajoutée intentionnellement à la préparation.

Afin d'être fixé sur ce point, LEPRINCE (60), en 1909, fit venir du Mexique, de l'*Argemone mexicana* sèche ; il se procura également de la plante fraîche et sèche, récoltée en France et, par le procédé courant, il essaya de titrer la MORPHINE dans chacun de ces échantillons. Il épuisa les plantes par une solution à 3 0/0 d'acide chlorhydrique, réunit les liqueurs, filtra et concentra dans le vide en consistance d'extrait mou. Il mélangea ce dernier avec de la chaux éteinte et de l'eau et laissa le tout en contact pendant dix heures. LEPRINCE ayant alors filtré cette liqueur, y ajouta du chlorhydrate d'ammoniaque et abandonna le mélange au repos pendant vingt-quatre heures. Il recueillit ainsi un léger précipité qui ne possédait nullement les caractères de la MORPHINE. Pour plus de certitude, il répéta cette expérience plusieurs fois, mais sans plus de succès. Les échantillons d'*Argemone mexicana* examinés ne contenaient certainement pas de MORPHINE et ce dernier produit était ajouté frauduleusement à l'« Anti-Morphine ».

Il est donc définitivement prouvé que l'*Argemone mexicana* ne renferme pas de MORPHINE ; les seuls alcaloïdes qu'on en a isolé jusqu'à présent sont :

PROTOPINE (impure)	Pas analysée au cours de ce travail	P. F. : 204°
BERBÉRINE	id.	Pas déterminé lors de ce travail

Comme on le voit, la présence des bases citées ci-dessus n'a été confirmée par aucune donnée analytique ; en outre, la PROTOPINE isolée jusqu'ici de l'*Argemone mexicana* ne devait pas être pure étant donné son point de fusion 204°, la PROTOPINE pure fondant à 207°.

PHARMACOLOGIE. — DORVAULT, dans son Officine, dit qu'au Sénégal, l'*Argemone mexicana* est recommandé pour combattre la gonorrhée et que son suc est utilisé contre les maladies cutanées.

D'après MARTIUS (65), cette plante est employée également en cataplasmes, contre les ulcères.

Enfin, KSHITIBHUSAN-BHADURI (57) en 1914, nous apprend que dans les Indes, le latex de l'*Argemone mexicana*, mélangé au suc de l'*Aristolochia bracteata*, est employé pour combattre la syphy-

lis et la gonnorrhée ; d'après cet auteur, l'huile d'*Argemone mexicana* donnée à la dose de 30 à 60 gouttes, constituerait un remède de grande valeur dans la dysenterie.

L'*Argemone mexicana* est inscrite au Codex du Mexique ; les graines, les racines et les fruits sont seuls employés.

STYLOPHORUM DIPHYLLUM, NUTT.

CARACTERES BOTANIKES. (1) — Plante herbacée vivace. Tige glauque, dressée, hauteur 30-45 cm., légèrement pubescente. Feuilles pétiolées, pennatiséquées, divisions obovales à 5-7 segments, face inférieure glauque; les supérieures opposées. Fleurs terminales, environ 25 mm. diam.; sépales-2, velus, caducs; pétales-4, obovales, jaune foncé; étamines nombreuses à filets filiformes; ovaire surmonté d'un style dressé, dilaté à la partie supérieure en une tête à lobes stigmatifères, 3-4, séparés les uns des autres. Fruit, capsule velue, s'ouvrant de haut en bas et laissant à nu les 3-4 placentas toujours surmontés du style.

Latex jaune dans toutes les parties de la plante.

ORIGINE. — Le *Stylophorum diphyllum* est originaire de la Pensylvanie où il est connu sous les noms de « Yellow-poppy » et de « Celandine poppy ».

AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — Croît dans les bois touffus de la Pensylvanie, depuis Ohio jusqu'à Tennessee et, en allant vers l'occident, jusqu'au Missouri.

ALCALOÏDES

Les premières recherches exécutées sur cette plante sont dues sans aucun doute à LLOYD, bien qu'il nous ait été impossible de découvrir à ce sujet, dans les journaux scientifiques, aucune publication de cet auteur. SCHMIDT (104) seul, parle des travaux de LLOYD dans un article publié en 1888. Il dit, en particulier, que ce chimiste, en épuisant une grande quantité de racines de *Stylophorum diphyllum* parvint à en isoler un produit de nature alcaloïdique qu'il nomma « STYLOPHORINE », produit qu'il envoya à EJKMANN qui s'occupait tout spécialement à cette époque (1880-1884) des alcaloïdes des Papavéracées. Il n'est pas douteux qu'EJKMANN, bien que n'ayant publié aucun article à ce sujet ne se soit, lui aussi, occupé de cette question, car SCHMIDT déclare encore dans son

(1). D'après N. BRITTON and A. BROWN. An Illustrated Flora of the Northern United State Canada and the British Possessions, 1897, Vol II, page 102.

rapport, que les résultats de ses recherches personnelles coïncident avec ceux obtenus par EJKMANN.

D'après ces deux auteurs, l'alcaloïde principal de la racine du *Stylophorum diphyllum* présenterait, par sa forme cristalline et par ses propriétés physiques et chimiques, une certaine analogie avec la CHÉLIDONINE, alcaloïde que nous décrirons plus loin, en étudiant les bases du *Chelidonium majus*.

L'étude de la « STYLOPHORINE » fut reprise en 1890, par SELLE (108). Cet auteur opéra sur la racine sèche et pulvérisée du *Stylophorum diphyllum* qu'il épuisa, à plusieurs reprises, par l'eau bouillante additionnée d'acide sulfurique. La bouillie obtenue fut mise à égoutter sur un tamis et le liquide mucilagineux qui s'écoula fut réduit au quart de son volume, puis traité avec assez d'alcool pour obtenir, après la séparation du mucilage, un liquide clair, facile à filtrer. Le mucilage fut ensuite épuisé par une ébullition avec de l'alcool additionné d'acide sulfurique et l'extrait alcoolique ajouté au liquide clair. Le tout ayant été filtré, SELLE distilla l'alcool contenu dans cette solution, puis il filtra le résidu aqueux afin d'en éliminer les quelques matières résinoïdes qui s'étaient séparées pendant la distillation ; enfin, il alcalinisa le filtratum par l'ammoniaque. Il se forma aussitôt un abondant précipité que SELLE lava, sécha et traita à chaud par l'alcool additionné d'acide sulfurique.

La solution alcoolique acide ainsi obtenue fut filtrée, étendue d'eau, puis, après une nouvelle filtration, précipitée encore une fois par l'ammoniaque. Enfin, ce dernier précipité fut lavé, séché et épuisé par l'éther. La solution éthérée possédait une fluorescence bleue et laissa à SELLE, après évaporation, une base impure.

Dans le but de la purifier, SELLE la fit dissoudre dans très peu d'eau chargée d'acide sulfurique, puis il ajouta à la solution plusieurs fois son volume d'acide chlorhydrique concentré. Il se forma, dans ces conditions, un chlorhydrate qui cristallisa et dont il isola à nouveau la base par l'ammoniaque. Celle-ci, après lavage et séchage, fut dissoute dans un mélange d'alcool et de chloroforme et cette dernière solution, après avoir été décolorée par le noir animal, lui fournit par évaporation spontanée, des cristaux légèrement jaunâtres rappelant tout à fait, par leur aspect, la CHÉLIDONINE extraite du *Chelidonium majus*.

SELLE, afin d'obtenir cette base absolument pure, c'est-à-dire tout à fait incolore, en prépara une solution alcoolique qu'il satura ensuite par un courant d'acide chlorhydrique gazeux. Il se forma ainsi un chlorhydrate cristallin qu'il recueillit et dont il sépara la base libre par l'ammoniaque. Après deux traite-

ments semblables, il obtint finalement une poudre blanche, amorphe qui cristallisa dans un mélange d'alcool et de chloroforme.

La STYLOPHORINE obtenue par le procédé ci-dessus formait de beaux cristaux limpides, brillants. Par leur aspect et leur solubilité dans les dissolvants neutres, ils rappelaient, à tous égards, la CHÉLIDONINE du *Chelidonium majus*. SELLE trouva 130° comme point de fusion pour la STYLOPHORINE desséchée à 100° ; nous verrons plus loin que SCHMIDT et EJKMANN avaient trouvé le même point de fusion pour la CHÉLIDONINE. En outre, la STYLOPHORINE se conduisait exactement comme la CHÉLIDONINE vis à vis des réactifs généraux des alcaloïdes (Voir page 89). Enfin, SELLE se livra sur la STYLOPHORINE, ainsi que sur un grand nombre de ses sels, à toute une série d'analyses qu'il serait trop long de commenter et de rapprocher ici des résultats analytiques obtenus antérieurement par différents auteurs et par SELLE lui même en opérant sur la CHÉLIDONINE.

Nous nous sommes contentés de reproduire tous ces résultats analytiques dans le tableau suivant :

WILL		EJKMANN		HENSCHKE		SELLE		PROPORTIONS se rapportant aux formules		
				Chélidonine		Chélidonine		Stylophorine		
SUBSTANCES SÉCHÉES A L'AIR										$C^{20}H^{19}NO^3 + H^2O$
C	—	En moyenne 63,36 %		—	En moyenne 64,45 %		64,37 %		64,70 %	
H	—	5,68 -		—	5,18 -		5,18 -		5,66 -	
N	—	4,09 -		—	3,75 -		3,62 -		3,77 -	
SUBSTANCES DESSÉCHÉES										$C^{20}H^{19}NO^3$
	à 100°		à 125°	à 125°	à 125°					
	En moyenne		En moyenne							
C	67,78 %	—	67,79 %	67,77 %	67,79 %	67,98 %				
H	5,65 -	—	5,48 -	5,40 -	5,56 -	5,38 -				
N	12, ? -	—	3,85 -	—	—	—				
H ² O	4,80 -	—	4 80 -	4,60 -	—	—				

	WILL	EIJMANN	HENSCHKE	SELLE		PROPORTIONS se rapportant aux formules
			Chélidonine	Chélidonine	Stylophorine	
SEL DOUBLE DE PLATINE $[C^{20}H^{19}NO^3HCl]^2PtCl^4 + 2H^2O$						
	à 100°	à 100°	à 100° En moyenne		à 100°	
Pt	17,50 %	17,48 %	17,48 %	—	17,32 %	17,45 %
C	—	—	42,87 -	—	42,77 -	43,03 -
H	—	—	4,04 -	—	3,93 -	3,60 -
N	—	—	2,48 -	—	—	2,42 -
H ² O	—	3,60 -	4,11 -	—	3,83 -	3,10 -
SEL DOUBLE D'OR CRISTALLISÉ PAS DE PERTE EN H ² O A 100° $C^{20}H^{19}NO^3HCl, AuCl^3$						
			En moyenne			
C	—	—	34,40 %	—	34,48 %	34,64 %
H	—	—	3,01 -	—	3,14 -	2,88 -
Cl	—	—	20,35 -	—	20,51 -	20,49 -
Au	—	—	28,21 -	—	28,39 -	28,39 -
CHLORHYDRATE $C^{20}H^{19}NO^3HCl$						
			En moyenne			
C	—	—	61,46 %	—	61,20 %	61,61 %
H	—	—	5,25 -	—	5,44 -	5,13 -
HCl	—	—	9,12 -	—	9,12 -	9,37 -
AZOTATE $C^{20}H^{19}NO^3AZO^3H$						
			En moyenne			
C	—	—	57,69 %	—	57,68 %	57,69 %
H	—	—	4,80 -	—	5,10 -	4,80 -

De toutes ces données, il résulte d'une manière suffisamment claire, qu'on peut considérer la STYLOPHORINE comme identique à la CHÉLIDONINE.

Nous ajouterons que cette identité ne ressort pas seulement des propriétés chimiques communes en tous points aux deux bases, mais encore de leurs propriétés physiques et en particulier de leur forme cristalline. LUEDECKE fit, en effet, un examen comparatif des cristaux de STYLOPHORINE et de CHÉLIDONINE et constata que ces deux corps possédaient absolument les mêmes caractères cristallographiques.

L'identité certaine de ces deux alcaloïdes étant ainsi démontrée.

sans qu'il puisse subsister aucun doute, l'auteur proposa d'abandonner, dans la suite, le nom de STYLOPHORINE et de le remplacer par celui de CHÉLIDONINE.

Indépendamment des recherches précédentes, SELLE essaya de trouver d'autres bases dans la masse résinoïde provenant de l'évaporation de l'extrait éthéré des alcaloïdes bruts. A cette fin, il la fit bouillir dans une solution étendue d'acide chlorhydrique et obtint ainsi la séparation d'une résine brune, très abondante qu'il recueillit par filtration. Le filtratum, de couleur rouge intense, abandonna bientôt des cristaux blanchâtres, souillés en partie par la résine insoluble. SELLE fit dissoudre ces cristaux, à l'ébullition, dans beaucoup d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique. En alcalinisant la solution il se forma un précipité floconneux que l'auteur lava, dessécha et reprit par un mélange d'alcool et de chloroforme. La solution ainsi formée, abandonnée à l'évaporation spontanée, fournit à SELLE des cristaux qui se différenciaient entre eux par leur forme extérieure. Ces cristaux furent soigneusement triés à la main ; les uns furent identifiés avec la CHÉLIDONINE dont ils avaient d'ailleurs le point de fusion, les autres, en forme d'aiguilles, furent dissouts dans l'acide acétique et fournirent, dans ce dissolvant, des aiguilles presque incolores fondant à 193-195°. Ces aiguilles étaient très peu solubles dans l'acide chlorhydrique dilué ainsi que dans l'acide sulfurique étendu. De cette dernière solution, le sulfate se sépara en aiguilles. Malheureusement, la quantité de ce sel d'alcaloïde était insuffisante et ne permit pas à SELLE d'identifier le produit par voie analytique. Il essaya l'action de cette base sur les réactifs généraux des alcaloïdes et obtint des réactions très voisines de celles de la PROTOPINE, mais sans pouvoir cependant en tirer des conclusions absolument précises.

Enfin, SELLE reprit à nouveau la solution rouge intense débarrassée des cristaux ; il la traita par l'ammoniaque et recueillit le précipité brun qui se forma. Il le lava et le fit sécher afin de pouvoir l'épuiser ensuite par l'éther, dans un appareil de Soxhlet. Il obtint, en opérant dans de telles conditions, une solution éthérée bleue, fluorescente, dans laquelle l'acide chlorhydrique produisit la séparation d'une masse cristalline fortement colorée en rouge ; cette masse fut séparée de l'éther, dissoute dans l'eau, et la solution aqueuse abandonnée à la cristallisation. Dans la solution, il se forma bientôt des aiguilles d'un beau rouge, rappelant, par leur aspect, celles des chlorhydrates de CHÉLÉRYTHRINE et de SANGUINARINE ; mais, en raison de la quantité minime qu'il avait obtenue, SELLE ne put pas effectuer d'autres essais sur ces deux produits.

Les travaux de SELLE sur le *Stylophorum diphyllum* sont cepen-

dant très intéressants ; ils nous ont appris que l'alcaloïde principal de cette Papavéracée n'est autre que la CHÉLIDONINE trouvée déjà dans le *Chelidonium majus*. Ils nous indiquent également, que cette plante, indépendamment de la CHÉLIDONINE, contient encore deux autres bases qui lui parurent se rapprocher, par la couleur de leurs sels, de la CHÉLÉRYTHRINE et de la SANGUINARINE et enfin, une base très voisine de la PROTOPINE.

En 1893, SCHMIDT (105), en citant les alcaloïdes que renferme le *Stylophorum diphyllum*, nomme la PROTOPINE ; mais, dans sa communication, SCHMIDT avance le fait sans s'appuyer sur des données scientifiques ; il est donc probable, qu'il se basa simplement sur l'hypothèse émise par SELLE.

Jusqu'en 1902, la plante ne fut plus soumise à aucune recherche chimique. A cette époque, parut une communication très détaillée de SCHLOTTERBECK et WATKINS (103). Ces auteurs opérèrent sur la drogue sèche et pulvérisée qu'ils épuisèrent par le chloroforme après l'avoir imbibée d'ammoniaque et fait sécher. Ils obtinrent de cette façon une liqueur chloroformique qui, par évaporation au bain-marie, leur laissa un résidu de consistance cireuse, fortement coloré. Ce dernier fut traité à son tour par l'acide acétique très dilué, jusqu'à épuisement. Ils repriront ensuite la poudre qu'ils venaient d'épuiser par le chloroforme, la firent tout d'abord sécher à l'air, puis la traitèrent par l'eau bouillante, afin de dissoudre tous les alcaloïdes solubles dans l'eau. L'extrait aqueux ainsi obtenu fut réduit par la chaleur à un petit volume et additionné, pour sa conservation, de 10 0/0 d'alcool. Cette liqueur fut mise de côté ; les auteurs la repriront dans la suite et la traitèrent par une méthode que nous analyserons plus loin.

La liqueur acétique dont nous venons de parler était de couleur rouge ; elle fut alcalinisée par l'ammoniaque. Il se produisit aussitôt un précipité blanc grisâtre qui fut séparé par filtration et lavé soigneusement avec de l'eau. Le filtratum n'avait plus la couleur rouge que possédait primitivement la solution acétique ; il était devenu jaune d'or, ce qui semblait indiquer que l'ammoniaque avait provoqué la précipitation d'une base incolore dont les sels sont colorés en rouge, comme cela se produit pour l'un des alcaloïdes contenus dans le *Sanguinaria canadensis*, le *Chelidonium majus*, le *Bocconia cordata*, etc... Quant aux alcaloïdes rassemblés sur le filtre, ils furent redissouts dans une petite quantité d'acide acétique. Il se forma ainsi une solution d'un rouge vif qui fut diluée, puis précipitée à nouveau par l'ammoniaque. Le précipité fut lavé comme nous venons de l'indiquer ci-dessus et cette opération fut répétée jusqu'à ce que le précipité fût presque blanc. Ceci fait, SCHLOTTERBECK,

et WATKINS firent dissoudre une petite quantité de ce mélange d'alcaloïdes dans l'acide acétique. Ils traitèrent alors la solution acide par un excès d'ammoniaque et l'agitèrent violemment avec un volume égal d'éther. Cette opération fut renouvelée plusieurs fois et finalement, les alcaloïdes précipités furent dissouts dans de l'éther qui devint bleu fluorescent. La solution éthérée ne restant claire que peu de temps, il fallut la filtrer aussitôt, car une partie des alcaloïdes s'en séparait très rapidement. Lorsque la cristallisation fut achevée, l'éther surnageant fut séparé, agité avec une nouvelle quantité d'alcaloïde brut nouvellement précipité et abandonné de nouveau à la cristallisation.

Ce traitement fut renouvelé jusqu'à ce que l'éther fût fortement coloré ; le liquide fut alors distillé et utilisé de nouveau.

La totalité de l'alcaloïde brut fut traitée de la même façon et tous les cristaux obtenus furent rassemblés. SCHLOTTERBECK et WATKINS remarquèrent qu'ils avaient recueilli, de cette manière, deux sortes de cristaux. La majeure partie était formée de prismes monocliniques et le reste d'aiguilles cristallines. La séparation de ces cristaux fut faite à la main, avec beaucoup de précautions, puis, ils subirent un commencement de purification par cristallisations fractionnées. Les auteurs obtinrent ainsi des cristaux encore impurs, fondant : les premiers à 130-134°, les seconds à 197-200°.

Des liqueurs mères éthérées dont il vient d'être question, les auteurs retirèrent encore trois autres bases qu'ils séparèrent et purifièrent par des cristallisations fractionnées très laborieuses, portant ainsi à cinq le nombre des alcaloïdes isolés dans le *Stylophorum diphyllum*. Ils les classèrent dans l'ordre de leur extraction et les désignèrent sous les chiffres d'alcaloïdes I, II, III, IV et V. Chacune de ces bases très impures fut ensuite traitée et purifiée isolément.

L'alcaloïde I représentait la majeure partie des alcaloïdes totaux. Pour le purifier, les auteurs le firent dissoudre dans une petite quantité d'acide sulfurique fortement dilué, puis ils traitèrent la solution par un excès d'acide chlorhydrique concentré. Il se sépara aussitôt un chlorhydrate en poudre grossièrement cristalline que SCHLOTTERBECK et WATKINS isolèrent par filtration et qu'ils firent dissoudre ensuite dans l'eau bouillante. La solution, après filtration, fut rapidement refroidie et abandonnée à la cristallisation. Cette opération fut répétée jusqu'à ce que le chlorhydrate fût blanc ; enfin, ce sel fut dissout dans l'eau, transformé en base libre et cette dernière absorbée par l'éther. La solution éthérée abandonna bientôt des cristaux qui furent repris plusieurs fois par l'alcool bouillant et finalement par un mélange d'alcool et de chloroforme dans lequel la base cristallisa. Les cristaux ainsi obtenus fondaient à 136°. D'a-

près le point de fusion, la forme cristalline et la manière de se comporter en présence des réactifs généraux des alcaloïdes (1) et des dissolvants neutres, SCHLOTTERBECK et WATKINS estimèrent qu'il s'agissait là, sans aucun doute, de la STYLOPHORUM-CHÉLIDONINE. Mais, afin de la caractériser expressément, ils en firent l'analyse. évaluant tout d'abord la proportion d'eau de cristallisation contenue dans l'alcaloïde. Ils le chauffèrent donc à 100°, jusqu'à poids constant et trouvèrent les résultats suivants :

	Chiffre trouvé :	Calculé pour :
	I	$C^{20}H^{19}NO^5 + H^2O$
H ² O	4,50 0/0	4,80 0/0

SCHLOTTERBECK et WATKINS firent ensuite plusieurs combustions en opérant, d'une part, sur le produit séché à l'air, d'autre part sur la substance desséchée à 100° jusqu'à poids constant. Mais les résultats qu'ils obtinrent ne concordèrent pas entre eux et, pour cette raison, ils ne les publièrent pas.

Par contre, ils firent les analyses du nitrate, du chlorhydrate, du chloro-aurate et du chloro-platinate de l'alcaloïde I et obtinrent des données s'accordant toutes avec la formule : $C^{20}H^{19}NO^5 + H^2O$.

En somme, les travaux dont nous venons de parler à propos de l'alcaloïde I du *Stylophorum diphyllum* confirment ce que SELLE avait déjà observé en 1898, c'est-à-dire : l'identité de ce produit et de la CHÉLIDONINE du *Chelidonium majus*.

SCHLOTTERBECK et WATKINS étudièrent ensuite l'alcaloïde II, le plus abondant après celui que nous venons d'examiner ci-dessus. L'alcaloïde II cristallisait en aiguilles (probablement les aiguilles que SELLE avait obtenu en si petite quantité qu'il se borna seulement à indiquer leur point de fusion et à effectuer sur elles quelques réactions colorées). D'après ses propriétés, cette base leur parut être un produit nouveau qu'il nommèrent STYLOPINE.

Toutes les aiguilles furent rassemblées et purifiées de la même manière que la CHÉLIDONINE ; finalement, SCHLOTTERBECK et WATKINS recueillirent un produit pur, fondant d'une façon constante à 200°.

Ce nouvel alcaloïde était complètement insoluble dans l'acide chlorhydrique ; en ajoutant de l'acide chlorhydrique concentré à une solution d'acétate de cette base, ils obtinrent de belles aiguilles de chlorhydrate de STYLOPINE. La STYLOPINE est également insoluble dans l'acide sulfurique, ce qui est un moyen remarquable de la séparer de la CHÉLIDONINE. La STYLOPINE est très soluble dans l'acide

(1) Voir tableau page 89.

acétique ; un peu moins soluble lorsque l'acide est dilué. Son nitrate se sépare d'une solution aqueuse en faisceaux composés de très fines aiguilles, mais la majeure partie de ce sel se présente, dans ce cas, sous la forme d'une masse gélatineuse.

La STYLOPINE est une base anhydre qui, à l'analyse, fournit aux auteurs ci-dessus, les chiffres suivants :

	Chiffres trouvés :				Calculé pour :
	I	II	III	IV	$C^{19}H^{19}NO^5$
C	66,72 %	66,78 %	67,10 %	—	66,83 %
H	5,52 -	5,58 -	5,57 -		5,54 -
N	4,23 -	4,12 -	3,83 -	4,34 %	4,10 -

La préparation et l'analyse du chlorhydrate et du chloroplatinate leur permirent de confirmer l'exactitude de la formule $C^{19}H^{19}NO^5$. Mais faute de matière première, ils ne purent entreprendre d'autres recherches sur ce nouvel alcaloïde.

Ils s'occupèrent ensuite de la base désignée par eux sous le nom d'alcaloïde III. Cet alcaloïde fut obtenu, comme nous l'avons dit antérieurement, par cristallisations fractionnées, après la séparation de la CHÉLIDONINE et de la STYLOPINE. Il se présenta en petits mamelons blanchâtres et en prismes incolores, transparents. Par ses réactions, ses propriétés physiques et surtout par sa façon d'agir en présence de l'acide sulfurique concentré et du réactif d'Erdmann, cet alcaloïde se rapprochait beaucoup de la PROTOPINE ; cependant, son point de fusion 203° indiquait que ce produit était encore impur. Ils le purifièrent en le faisant dissoudre dans l'acide acétique très dilué, réduisant la solution à un petit volume et ajoutant ensuite une solution de potasse. Ils agitèrent de tout avec de l'éther et, après avoir filtré rapidement, ils obtinrent presque aussitôt des mamelons et des prismes de PROTOPINE qui furent repris une dernière fois par un mélange d'alcool et de chloroforme. Le mélange abandonna alors de la PROTOPINE en gros prismes. L'analyse élémentaire de cette base libre donna les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :		Calculé pour :
	I		$C^{20}H^{19}NO^5$
C	67,92 %		67,98 %
H	5,23 -		5,38 -

A la suite de ces travaux, SCHLOTTERBECK et WATKINS affirmèrent en toute connaissance de cause, la présence certaine de la PROTOPINE dans le *Stylophorum diphyllum*.

L'alcaloïde IV qui fut isolé du quatrième fractionnement, n'y existait qu'en très petite quantité et ne fut obtenu à l'état pur qu'avec

beaucoup de difficultés. Les auteurs purifièrent cet alcaloïde en le dissolvant dans l'acide acétique qu'ils diluèrent ensuite avec de l'eau. Après avoir alcalinisé la solution avec de l'ammoniaque, ils l'agitèrent avec de l'éther. La cristallisation de la solution étherée fut surveillée avec soin et dès qu'il se sépara une petite quantité de cristaux, l'éther fut aussitôt transvasé dans un autre cristallisateur. L'apparition d'une petite et nouvelle quantité de cristaux fut alors attendue, l'éther transvasé de nouveau et ainsi de suite. Ces fractionnements furent répétés pendant tout le temps qu'il fut possible de recueillir des cristaux fusibles à 210° . Enfin, tous les cristaux isolés de cette façon furent réunis et purifiés en opérant de même.

SCHLOTTERBECK et WATKINS parvinrent ainsi à isoler un alcaloïde dont le point de fusion 216° resta invariable dans la suite, quel que fut le nombre de cristallisations. Toutefois, ce produit ne fut obtenu qu'en très petite quantité et les auteurs ne purent effectuer avec lui que quelques réactions de coloration en présence des réactifs généraux des alcaloïdes.

SCHLOTTERBECK et WATKINS nommèrent cette base DIPHYL-LINE.

Quant à l'alcaloïde V, retiré du dernier fractionnement, ses solutions dans les acides étaient colorées en rouge et se décoloraient en milieu alcalin, donnant dans ces conditions un précipité blanc très soluble dans l'éther. Se reportant aux propriétés de la SANGUINARINE étudiée par SCHMIDT et ses élèves, les auteurs conclurent qu'ils devaient vraisemblablement se trouver en présence de cette base.

SCHLOTTERBECK et WATKINS reprirent ensuite la solution des alcaloïdes solubles dans l'eau et ils l'agitèrent à diverses reprises avec une grande quantité d'acétone. Ce liquide se colora bientôt et, après filtration, le tout fut distillé. Le résidu de la distillation fut ensuite repris par une très petite quantité d'eau et la solution traitée par l'acétate de plomb. Il se forma un précipité qu'ils recueillirent afin de l'épuiser par l'eau bouillante. Après avoir été filtrée, puis concentrée, la solution aqueuse ainsi obtenue abandonna quelques jours après, une matière colorante formée de cristaux jaunes rougeâtres, très amers, et donnant à l'eau la même teinte que celle de l'extrait acétique du début. Cette matière colorante leur parut identique à la CHÉLIDOXANTHINE découverte par PROBST dans le *Chelidonium majus*. Mais, faute de produit, ils ne purent cependant pas l'affirmer.

Dans tous les cas, les travaux très importants de SCHLOTTERBECK et WATKINS confirment en partie ceux de SELLE et nous permettent de conclure à la présence, dans le *Stylophorum diphyl-lum*, des cinq alcaloïdes suivants :

CHÉLIDONINE	$C^{20} H^{19} NO^3 + H^2O$	P. F. : 136°
STYLOPINE	$C^{19} H^{19} NO^3$	— 202°
PROTOPINE	$C^{20} H^{19} NO^3$	— 207°
DIPHYLLINE	Pas analysée faute de matière première	— 216°
SANGUINARINE	id.	Pas déterminé faute de produit

Ajoutons que suivant toute vraisemblance, cette plante paraît contenir aussi de la CHÉLIDOXANTHINE (BERBÉRINE).

PHARMACOLOGIE. — Le *Stylophorum diphyllum* n'est pas employé en thérapeutique.

SANGUINARIA CANADENSIS, L.

CARACTERES BOTANIKES. (1) — Petite plante herbacée, vivace. Rhizome rampant, de la grosseur du petit doigt, de couleur rouge sang, fournissant au printemps une ou deux feuilles bien développées, longuement pétiolées, à nervures rougeâtres; limbe palmatinervé; pétioles 20-30 cm. Feuilles caulinaires réduites à l'état d'écaillés. Au milieu, pédoncule 25-30 cm. Fleur solitaire. Sépales 2, caducs. Pétales 8-12, blancs. Etamines en nombre indéfini, libres entre elles. Ovaire surmonté d'un style à deux lobes, renflé au sommet. Fruit, capsule oblongue, déhiscente par deux panneaux se soulevant à partir de la base. Graines petites, rouges, arrondies; arille blanche.

Dans toutes les parties, latex rouge, très abondant.

ORIGINE. — Amérique du Nord, où la racine est employée depuis longtemps et connue dans le commerce sous le nom de Sanguinaire du Canada.

AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — En abondance dans les bois depuis le Canada jusqu'à la Floride, où elle est connue sous le nom de « Turmeric », la racine portant le nom de « puccoon » et de « rouge indien ».

ALCALOÏDES

DOWNEY (21) fut le premier auteur qui, en 1803, s'occupa de l'étude chimique du *Sanguinaria canadensis*. Il sépara des feuilles et des graines de cette plante une résine, de la gomme et une matière extractive « savonneuse ».

Ensuite BIGELOW (9), en 1816, retira de cette racine une résine particulière de couleur orange foncé, un principe amer et un principe âcre existant en partie dans la résine.

A la suite de ces travaux, FITZGERALD BIRD, d'après GIBB (35), aurait établi, en 1822, que le « principe colorant » de la racine du *Sanguinaria canadensis* se trouverait principalement dans les parties résineuses.

Mais, les premiers travaux vraiment dignes d'arrêter notre attention sont ceux de DANA (17) qui, le premier, en 1824, parvint à isoler

(1) D'après N. BRITTON and A. BROWN. An Illustrated Flora of the Northern United States, Canada and British Possessions 1897. Vol II, page 202.

une base du *Sanguinaria canadensis*. Il traita par de l'alcool absolu la racine sèche et pulvérisée et précipita par de l'eau ammoniacale l'extrait alcoolique ainsi obtenu ; il recueillit ensuite le précipité, le mélangea avec de la poudre de charbon animal, lava le tout à l'eau très chaude et finalement épuisa à l'aide d'alcool.

Cette solution alcoolique laissa, après évaporation, une poudre blanche cristalline, brillante comme de la nacre et se colorant bientôt en jaune rouge au contact de l'air ; elle était très alcaline et se combinait avec les acides pour donner des sels d'un jaune rouge ; elle était soluble dans l'eau, soluble dans l'alcool et l'éther ; sa saveur était très âcre. En raison de la couleur de ses sels, DANA donna à cet alcaloïde le nom de « SANGUINARINE » (1).

LEE (59), en 1835, estimant que le rendement, par le procédé de DANA, était très faible, suivit la méthode suivante d'extraction. Il fit digérer pendant 10 jours, dans l'alcool absolu, la racine de *Sanguinaria canadensis* finement pulvérisée, recommença l'opération avec une nouvelle quantité d'alcool et réunit les extraits alcooliques. A ces derniers, il ajouta alors de l'ammoniaque et versa le tout dans une grande quantité d'eau distillée. Il se forma aussitôt un précipité qu'il filtra, lava à l'eau distillée et décolora, à l'ébullition, par le noir animal. En épuisant alors, par l'alcool absolu, la masse ainsi obtenue, il recueillit, après évaporation du dissolvant, de la « SANGUINARINE » (1). Il traita cette base par l'acide sulfurique et forma un sulfate jaune, mais sans parvenir à le faire cristalliser. Il essaya encore deux autres procédés d'extraction, le premier ne lui donna qu'une « SANGUINARINE » jaune, le second aucun résultat.

PROBST (90) à son tour, en 1839, examina le *Sanguinaria canadensis* ; ilisola de cette plante la « SANGUINARINE » (1) impure trouvée par les deux précédents auteurs et crût à l'identité de cette base avec la « CHÉLÉRYTHRINE » (2) qu'il avait retirée du *Glaucium luteum* et du *Chelidonium majus*. PROBST annonça qu'il avait, en outre, isolé du *Sanguinaria canadensis* un autre alcaloïde incolore, mais sans en donner les caractères.

Cet auteur isola la « SANGUINARINE » en utilisant le même procédé qu'il avait employé pour l'extraction de la « CHÉLÉRYTHRINE » du *Chelidonium majus* (Voir page 86).

SCHIEL (98), un peu plus tard, en 1842, opéra un peu différemment. Ayant épuisé par l'éther la racine sèche et pulvérisée du *Sanguinaria canadensis*, il fit passer dans cette solution étherée un cou-

(1) La *sanguinarine* dont il s'agit est un mélange de bases, produit impur qu'il ne faut pas confondre avec la *sanguinarine*, alcaloïde pur, isolé dans la suite.

(2) Voir Note (1) page 87.

rant d'acide chlorhydrique gazeux ; il obtint ainsi du chlorhydrate de « SANGUINARINE » (1) qui précipita à l'état très impur. Ce précipité après avoir été séché, fut ensuite dissout dans l'eau très chaude et la solution claire, précipitée par l'ammoniaque. La base ainsi recueillie et séchée fut reprise par l'éther et la solution étherée décolorée par le noir animal. En faisant passer dans cette nouvelle solution étherée un courant d'acide chlorhydrique gazeux, il se forma un précipité rouge écarlate, magnifique de chlorhydrate de « SANGUINARINE » soi-disant pur (1). En précipitant par l'ammoniaque une solution aqueuse de ce chlorhydrate, l'auteur parvint à obtenir de la « SANGUINARINE » beaucoup plus pure, en flocons d'un blanc légèrement jaunâtre ou de couleur chair qui, desséchés, formèrent une poudre jaune.

SCHIEL, le premier, analysa cette « SANGUINARINE » et, d'après ses données analytiques, il établit pour cette base la formule $C^{37}H^{32}N^2 O^8$.

Il prépara également son chlorhydrate qu'il obtint en poudre cristalline.

Vinrent ensuite les travaux de RIEGEL (94), en 1845. Cet auteur, pour obtenir la « SANGUINARINE » de DANA, ne fit que répéter exactement le mode de préparation indiqué par SCHIEL. En outre de cette « SANGUINARINE », RIEGEL chercha à isoler l'alcaloïde blanc mentionné par PROBST. A cet effet, il épuisa la plante par de l'eau chargée d'acide acétique, sépara la « SANGUINARINE » en la précipitant par l'ammoniaque, puis décanta et filtra la liqueur alcaline surnageante qu'il neutralisa exactement à l'aide d'acide acétique. Il ajouta à ce liquide neutre, jusqu'à cessation de précipité, une infusion de noix de galle, puis il sépara le précipité formé, le lava, le sécha doucement et le fit digérer à chaud, jusqu'à épuisement complet, dans de l'alcool additionné d'hydrate de potasse. Il réunit ensuite les solutions alcooliques, y fit passer un courant d'anhydride carbonique, pour précipiter la potasse, filtra, puis chassa, par distillation, l'alcool contenu dans le filtratum. Le résidu de cette opération fut lavé à l'eau, évaporé à sec et lavé ensuite avec un peu d'éther qui enleva une petite quantité de matière colorante et laissa une masse cristalline d'un blanc sale. Il réussit à obtenir des cristaux tabulaires, incolores, inodores, insipides, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et dans l'éther et fournissant avec les acides des sels incolores, cristallins, solubles dans l'eau et très amers. Mais cet alcaloïde fut obtenu en si petite quantité qu'il ne put l'identifier. Toutefois, l pensa que cette base était analogue à la « PORPHYROXINE » découverte par MERCK dans l'opium.

(1) Voir Note (1) page 38.

SCHIEL (99), en 1855, fit de nouvelles recherches sur cette plante et crût, à cette époque, à l'identité absolue de la « SANGUINARINE » (1) du *Sanguinaria canadensis* et de la « CHÉLÉRYTHRINE » (2) du *Chelidonium majus*. Il attribua à tort, nous allons le voir bientôt, à ces deux produits, la formule unique : $C^{18}H^{32}N^2O^8$.

En 1856, l'étude chimique du *Sanguinaria canadensis* fut reprise par WAYNE (149) qui confirma aussi l'identité de la « SANGUINARINE » (1) et de la « CHÉLÉRYTHRINE » (2). Cet auteur observa qu'après avoir précipité, par un courant d'acide chlorhydrique gazeux, toute la « SANGUINARINE » (1) dans l'éther, il restait encore une base en solution. Cette dernière était d'une couleur plus sombre. En évaporant la solution éthérée, il se formait, sur les bords du cristalliseur, un dépôt solide, jaunâtre, alors qu'en évaporant à sec, il restait un dépôt rouge foncé, amorphe, d'un goût âcre, qui donnait par addition d'acide sulfurique une poudre rouge brillante. Nous verrons, par la suite, qu'il s'agissait sans doute là de SANGUINARINE proprement dite, mélangée à des résines difficilement séparables. WAYNE avait pris ce mélange de résines et de base pour un produit nouveau auquel il ne donna cependant pas de nom. Ce fut GIBB (35), en 1859, qui affirma que le corps découvert par WAYNE était bien une substance nouvelle qu'il nomma « PUCCINE » nom dérivé de l'appellation indienne de la racine de la plante.

A la même époque que SCHIEL, quelques auteurs avaient essayé d'établir la composition chimique de la « SANGUINARINE » (1). Ils donnèrent des formules différentes. Aussi NASCHOLD (75), en 1869, reprit-il cette question. Il chercha d'abord à obtenir de la « SANGUINARINE » (1) pure (toujours « SANGUINARINE » de DANA). Il épuisa donc la racine du *Sanguinaria canadensis* par l'alcool à 98-99°, distilla l'alcool en partie, et après avoir repris l'extrait par l'eau, afin de précipiter toutes les résines solubles dans l'alcool, il filtra. Il précipita le filtratum par l'ammoniaque, lava à l'eau le précipité formé et le sécha avec précautions. Ce précipité fut épuisé par l'éther bouillant. En traitant par l'acide sulfurique le résidu insoluble, NASCHOLD ne parvint pas à déceler la présence de la « PUCCINE » de WAYNE, mais il mit en évidence celle du sulfate de « SANGUINARINE » impur. Les solutions éthérées réunies furent ensuite décolorées par le noir animal et traitées par un courant d'acide chlorhydrique gazeux et sec.

Le chlorhydrate de « SANGUINARINE » (1) ainsi formé, se déposa aussitôt en flocons rouges qui furent lavés à l'éther, séchés et dissouts dans l'eau. Ces opérations successives : Dessiccation du précipité am-

(1) Voir Note (1) page 38.

(2) Voir Note (1) page 87.

moniacal, extraction avec de l'éther, filtration au noir animal, précipitation par l'acide chlorhydrique gazeux, dissolution dans l'eau et précipitation par l'ammoniaque, furent encore répétées deux fois. La « SANGUINARINE » (1) que NASCHOLD obtint finalement lui servit à l'étude de cet alcaloïde. Elle était d'un blanc pur, insoluble dans l'eau et cristallisait, par évaporation, dans l'alcool ou dans l'éther ; elle se colorait rapidement en rouge au contact de l'air et surtout des vapeurs acides, formant ainsi des sels rouges, solubles dans l'eau. Les solutions aqueuses de ses sels étaient de couleur rouge et précipitaient en blanc par l'ammoniaque en se décolorant complètement. D'après NASCHOLD la formule qui correspondait à la composition de cette « SANGUINARINE » (1) était $C^{17} H^{15} NO^4$ formule qu'il détermina après avoir analysé la base libre, puis son chlorhydrate, son chloro-platinate, son chloro-aurate et enfin son iodo-mercurate. Mais, comme nous le verrons plus loin, la « SANGUINARINE » (1) de NASCHOLD n'était encore qu'un mélange impur de SANGUINARINE proprement dite et de CHÉLÉRYTHRINE, dont les solutions éthérées et alcooliques possédaient une forte fluorescence bleue.

PIERPONT (88), un peu plus tard, en 1872, essaya, sans résultat, de découvrir l'alcaloïde qui accompagnait la « SANGUINARINE » (1) dans le *Sanguinaria canadensis*.

Cet auteur revint aussi sur la question de la « PUCCINE ». Il conclut, sans le prouver d'ailleurs, que ce produit et la « SANGUINARINE » (1) devaient être deux corps différents.

HOPP (51), trois ans plus tard, en 1875, résolut cette question de la façon suivante. Il épuisa par de l'alcool la racine pulvérisée du *Sanguinaria canadensis*, évapora en consistance d'extrait clair la liqueur obtenue et ajouta de l'acide chlorhydrique, puis de l'eau, de façon à éliminer une grande partie des résines. Il décanta ensuite, filtra, additionna d'ammoniaque en excès et recueillit le précipité brun pourpre formé. L'ayant lavé et séché, il l'agita ensuite avec de l'éther, jusqu'à épuisement complet, puis il ajouta à la solution éthérée un peu d'éther additionné de quelques gouttes d'acide sulfurique, obtenant ainsi du sulfate de « SANGUINARINE » (1) cramoisi qui se déposa aussitôt dans la solution éthérée. HOPP le purifia par recristallisation dans l'alcool.

Quant à la soi-disant « PUCCINE », elle fut obtenue suivant le procédé de WAYNE, c'est-à-dire en évaporant la solution éthérée qui, même après la séparation du sulfate de SANGUINARINE, était encore légèrement colorée en jaune paille. Cette solution éthérée laissa, après évaporation, un résidu brun rougeâtre, soluble dans l'alcool qui, à son contact, se colora en rouge. HOPP ajouta un très léger ex-

(1) Voir Note (1) page 38.

cès d'acide chlorhydrique à la solution alcoolique ainsi obtenue et l'abandonna ensuite à l'évaporation spontanée.

Il obtint alors des cristaux qu'il fit dissoudre dans l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique, puis il précipita cette solution par l'ammoniaque, lava soigneusement le précipité formé, le fit sécher et l'agita enfin avec de l'éther. En faisant passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux dans cette solution éthérée, il obtint encore du chlorhydrate de « SANGUINARINE » (1) qui précipita en rouge cramoisi. La partie du précipité initial insoluble dans l'éther consistait en une résine et une matière qui communiquait une coloration pourpre au précipité ammoniacal et à ses solutions. En présence de ces résultats, HOPP conclut donc que la « PUCCINE » n'était qu'un mélange de « SANGUINARINE » et des produits ci-dessus mentionnés et non un produit nouveau comme l'avaient prétendu WAYNE et PIERPONT.

HOPP opéra, en outre, directement et de la même façon sur la résine qui s'était précipitée lors de l'addition de l'acide chlorhydrique à l'extrait alcoolique. Il obtint des résultats absolument identiques, prouvant ainsi que la « PUCCINE » n'existait pas.

Vinrent ensuite les travaux de CARPENTER (13) qui, en 1879, obtint du chlorhydrate de « SANGUINARINE » (1) en épuisant par l'eau additionnée d'acide acétique la racine du *Sanguinaria canadensis*, évaporant les extraits qu'il précipita ensuite par l'ammoniaque, filtrant et lavant à l'eau le précipité rouge pourpre qu'il fit sécher et épuisa ensuite par l'éther. La solution éthérée ainsi obtenue était légèrement jaune rougeâtre et possédait une superbe fluorescence bleuâtre. L'auteur y fit passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux, jusqu'à saturation. Le chlorhydrate de « SANGUINARINE » (1) étant insoluble dans l'éther, tout l'alcaloïde se trouva précipité sous cette forme. Il purifia ce chlorhydrate en le dissolvant dans l'eau chaude, puis il filtra la solution et la précipita à nouveau par l'ammoniaque. Il recueillit alors le précipité, le sécha, le fit dissoudre dans l'éther, traita la solution par le noir animal et, après décoloration, satura cette dernière solution par l'acide chlorhydrique gazeux, recueillant ainsi du chlorhydrate de « SANGUINARINE » (1) beaucoup plus pur.

Le précipité initial épuisé par l'éther fut traité par l'alcool. CARPENTER en diluant cette solution alcoolique avec de l'eau et filtrant, obtint encore une petite quantité de « SANGUINARINE » (1) qui précipita par le réactif de MAYER.

Il reprit alors le filtratum brun foncé obtenu au début des opérations et provenant de la séparation des alcaloïdes bruts par l'am-

(1) Voir Note (1) page 38.

moniaque ; il le neutralisa exactement par l'acide acétique, puis il y ajouta une solution concentrée d'acide tannique, tant qu'il se forma un précipité. Ce dernier, séparé par filtration, fut lavé jusqu'à ce que l'eau de lavage fût insipide, séché avec précautions et épuisé par digestion, avec une solution alcoolique de potasse. Dans ces conditions, le tannate de potasse insoluble dans l'alcool précipita et l'alcaloïde resta en solution avec un excès d'hydrate de potasse. Cet excès fut précipité à son tour par un courant d'anhydride carbonique, à l'état de carbonate de potasse insoluble dans l'alcool. Après filtration, l'alcool fut évaporé et le résidu repris par l'éther. Cette solution étherée permit à CARPENTER de recueillir la soi-disant « PORPHYROXINE » de MERCK, sous forme d'une masse cristalline, d'un blanc sale. Après avoir été dissoute dans l'alcool, la masse cristalline fut décolorée par le noir animal et, par concentration, elle abandonna la « PORPHYROXINE » en très petits cristaux incolores, tabulaires, d'un goût amer, très peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool.

Ce produit était alcalin, il neutralisait les acides en formant avec eux des sels cristallisables, mais il différait complètement, ainsi que le montra CARPENTER, de la PORPHYROXINE retirée de l'opium par MERCK. L'acide azotique, par exemple, ne le colorait pas ; il était soluble dans les acides dilués et les solutions obtenues ne rougissaient pas à l'ébullition. Enfin, l'acide sulfurique concentré se colorait en bleu pourpre à son contact et la coloration s'avivait encore par addition d'une parcelle de bichromate de potasse, réactions que ne produisait pas la PORPHYROXINE de MERCK.

L'opinion de RIEGEL était donc certainement erronée.

Nous allons voir, tout à l'heure, que cette base n'était en somme qu'un mélange composé de PROTOPINE, de β et de γ HOMOCHÉLIDONINE.

Nous n'insistons pas sur le travail de DODD (20) paru en 1883, cet auteur ne nous apprenant rien de nouveau. Il trouva simplement 2,18 0/0 d'alcaloïdes totaux dans le *Sanguinaria canadensis*.

En somme, à cette époque, les résultats fournis par les recherches exécutées sur le contenu alcaloïdique du *Sanguinaria canadensis* se résumaient encore à peu de chose : les travaux de DIANA et de HOPP étant les seuls à retenir. Ces auteurs avaient établi la présence dans cette plante de la « SANGUINARINE » (1) et d'un alcaloïde blanc indéterminé, lorsqu'en 1893, KOENIG et TIETZ (55) entreprirent de nouvelles recherches sur les alcaloïdes qu'elle contient.

Nous allons indiquer maintenant comment KOENIG et TIETZ opé-

(1) Voir Note (1) page 38.

rèrent pour isoler de la « SANGUINARINE » (1) de DANA : 1° de la SANGUINARINE proprement dite; 2° de la CHÉLÉRYTHRINE; 3° un peu de PROTOPINE.

Nous pensons devoir signaler auparavant que HENSCHKE (42), en 1888, ainsi que nous le verrons en parlant du *Chelidonium majus*, était déjà parvenu à isoler de cette plante, une « CHÉLÉRYTHRINE » (2) qui avait exactement la même formule $C^{49}H^{17}NO^4$ que celle établie par SCHIEL pour la « SANGUINARINE » (1). Mais, par contre, les analyses effectuées par HENSCHKE sur la « SANGUINARINE » (1) isolée par lui du *Sanguinaria canadensis*, sur son chlorhydrate, son sulfate, son bromhydrate, son chloro-platinate, etc., ne concordèrent plus avec les résultats analytiques de SCHIEL. Ils correspondaient absolument avec ceux trouvés par NASCHOLD qui avait fixé la formule de la « SANGUINARINE » (1) comme suit : $C^{17}H^{15}NO^4$. HENSCHKE, le premier, prouva donc que ces deux bases étaient bien différentes, contrairement à ce qu'avait cru SCHIEL.

Pour ces recherches, les racines sèches furent épuisées par l'alcool additionné d'acide acétique, jusqu'à ce que ce dissolvant s'écoulât incolore. Les solutions alcooliques furent réunies; après avoir distillé l'alcool, il resta un extrait rouge brun qui fut versé dans l'eau chaude, en agitant. Il se produisit ainsi un dépôt abondant, formé de résines qui se déposèrent par le refroidissement et furent séparées par filtration. Le filtratum fut additionné d'ammoniaque en léger excès. Il abandonna alors un abondant précipité (A) violet foncé qui fut rassemblé sur une étamine, lavé, pressé et séparé ainsi de la liqueur mère (B).

Afin de le débarrasser des résines qu'il contenait, KOENIG et TIETZ firent dissoudre le précipité (A) dans l'eau chargée d'acide acétique, puis ils filtrèrent et reprécipitèrent par l'ammoniaque. Ces opérations furent répétées successivement par trois fois. Le précipité devint violet clair et le filtratum ammoniacal séparé de ce dernier fut ajouté à la liqueur mère (B).

Le précipité violet clair fut alors séché et épuisé à chaud, à l'aide d'éther, par trente épuisements successifs. Les solutions éthérées réunies laissèrent, après évaporation, une masse brune, résineuse qui fut chauffée avec de l'alcool. KOENIG et TIETZ obtinrent ainsi une solution (D) brun foncé et un résidu cristallin presque blanc. Ce dernier fut repris par l'éther acétique et, à la suite de plusieurs cristallisations dans ce véhicule, il se forma des cristaux blancs, d'une seule

(1) Voir Note (1) page 38.

(2) Voir Note (1) page 87.

sorte, rappelant par leur forme et leurs caractères la CHÉLÉRYTHRINE isolée par HENSCHKE du *Chelidonium majus*.

Cette CHÉLÉRYTHRINE était formée de petits cristaux rhomboédriques, incolores, fondant à 203°, solubles dans le chloroforme et l'éther, un peu moins solubles dans l'alcool, l'acétone et l'éther acétique. Avec les acides, elle formait des sels d'un jaune vif, caractéristiques, très solubles dans l'eau et dont les solutions fortement colorées en jaune, se décoloraient sous l'action des alcalis avec formation d'un précipité blanc.

Cette base était anhydre et fournit aux auteurs, les résultats analytiques suivants :

KOENIG (pour la Base desséchée à 150°)

	Chiffres trouvés :					Calculé pour :
	I	II	III	IV	V	$C^{21}H^{17}NO^4 + C^2H^5OH$
C	70,28 %	70,52 %	70,41 %	70,27 %	—	70,23 %
H	5,61 -	5,82 -	5,74 -	5,55 -	—	5,85 -
N	—	—	—	—	4,07 %	3,56 -

TIETZ (pour la Base desséchée au dessiccateur)

	Chiffres trouvés :					Calculé pour :
	I	II	III	IV	V	$C^{21}H^{17}NO^4 + C^2H^5OH$
C	69,84 %	69,80 %	—	—	—	70,23 %
H	5,64 -	5,89 -	—	—	—	5,85 -
N	—	—	3,48 %	3,45 %	3,60 %	3,56 -

PAULMANN (pour la Base desséchée à chaud sous un dessiccateur)

	Chiffres trouvés :		Calculé pour :
	I	II	$C^{21}H^{17}NO^4 + C^2H^5OH$
C	69,89 %	70,16 %	70,23 %
H	5,76 -	6 07 -	5,85 -
N	—	—	3,56 -

Ces chiffres, on le voit, ne concordaient plus avec la formule $C^{19}H^{17}NO^4$ établie par SCHIEL ; aussi KOENIG et TIETZ pour s'assurer de l'exactitude de leur formule préparèrent et analysèrent-ils les sels suivants de cette base : chlorhydrate, iodhydrate, chloroplatinate et chloro-aurate. Chacune de ces analyses confirma les données de ces auteurs ; de plus, en distillant une solution chlorhydrique de CHÉLÉRYTHRINE, ils perçurent une faible odeur d'alcool et le filtratum présenta la réaction à l'iodoforme. La molécule d'alcool de cristallisation que contient la CHÉLÉRYTHRINE y est fortement fixée, puisque même à 150°, le poids de cette base est invariable. La CHÉ-

LÉRYTHRINE pure donne les réactions suivantes en présence des réactifs généraux des alcaloïdes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration jaune, un tant soit peu verte, plus tard jaune sale.
ACIDE AZOTIQUE concentré :	Coloration jaune vif, passant rapidement au jaune brun foncé.
REACTIF DE FROEHDE :	Au début, coloration jaune qui passe bientôt du vert olive foncé au vert chlorophylle pour devenir finalement jaune sale foncé.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration jaune.
SULFATE DE VANADIUM :	Coloration violette rouge qui peu à peu passe du rouge lie de vin foncé au rouge brun.

KOENIG et TIETZ, après avoir isolé la CHÉLÉRYTHRINE, reprirent la solution étherée dans laquelle elle avait été obtenue ; la SANGUINARINE, beaucoup plus soluble dans ce liquide, y était restée et ne cristallisa que plus tard, lorsque l'évaporation fut beaucoup plus avancée. Par cristallisations fractionnées, ils isolèrent de la SANGUINARINE cristallisée. Ils la firent recristalliser dans l'éther acétique. L'alcaloïde se présenta alors sous la forme d'aiguilles blanches, groupées en paquets et fondant à 213°. Ces aiguilles étaient solubles dans l'éther, le chloroforme, l'alcool, l'alcool méthylique, l'acétone et l'éther acétique. Dans un mélange de chloroforme et d'alcool, cette base cristallisa en mamelons blancs.

Toutes ces solutions de SANGUINARINE et de CHÉLÉRYTHRINE présentent une fluorescence bleue violette lorsque ces bases ne sont pas absolument pures. A l'air, la SANGUINARINE se recouvre bientôt d'une couche rouge. Avec les acides, elle forme des sels rouges, caractéristiques, très solubles dans l'eau ; ces solutions aqueuses sont rouge pourpre ; l'ammoniaque les décolore complètement en produisant un précipité blanc.

KOENIG et TIETZ analysèrent encore cette base ; chauffée à 100°, elle perdit, suivant son état de cristallisation, une demi ou une molécule d'eau.

Voici d'ailleurs les résultats analytiques obtenus par ces deux auteurs :

KOENIG

	Chiffres trouvés :			Calculé pour :
	I	II	III	$2 [C^{20}H^{15}NO^4] + H^2O$
C	70,33 %	70,18 %	—	70,18 %
H	4,86 -	4,71 -	—	4,68 -
N	—	—	3,96 %	4,09 -

TIETZ

	Chiffres trouvés :			Calculé pour :
	I	II	III	$C^{20}H^{15}NO^4 + H^2O$
C	68,22 %	68,38 %	—	68,37 %
H	5,06 -	5,08 -	—	4,84 -
N	—	—	3,50 %	3,98 -

L'action de la SANGUINARINE sur les réactifs généraux des alcaloïdes est la suivante :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration rouge jaune foncé.
ACIDE AZOTIQUE (D : 1,34) :	Coloration brun jaunâtre.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration d'un beau rouge orange persistant assez longtemps, plus tard cependant, la solution s'assombrit et devient rouge écarlate.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration rouge carmin, ensuite rouge jaune, qui se transforme finalement en une couleur brun sale.
SULFATE DE VANADUM :	Coloration tout d'abord d'un beau vert foncé, qui passe rapidement du violet au rouge lie de vin et finalement devient brune.

Dans la solution alcoolique (D) colorée en rouge brun, il se déposa peu à peu, par évaporation spontanée, une bouillie épaisse de cristaux. Elle fut séparée, essorée, lavée avec une petite quantité d'alcool froid, puis traitée à plusieurs reprises par l'eau bouillante qui entraîna en solution une partie de cette boue cristalline. Le résidu fut ensuite dissout dans l'acide chlorhydrique dilué et la solution précipitée par l'ammoniaque. Le précipité gris ainsi formé, fut lavé, séché, puis redissout dans beaucoup d'éther acétique. Par cristallisations fractionnées, KOENIG et TIETZ obtinrent ainsi une nouvelle quantité de CHÉLÉRYTHRINE et de SANGUINARINE.

Les solutions aqueuses qui provenaient de l'action de l'eau bouillante sur la bouillie précédente furent alors réunies et additionnées d'ammoniaque en léger excès. Le précipité blanc grisâtre formé fut séparé par filtration, lavé, séché et dissout dans l'acétone. Après quelques jours, cette solution abandonna des cristaux limpides, possédant la forme et les caractères de la PROTOPINE. En les épuisant par l'acétone, les auteurs retirèrent aussi cet alcaloïde des divers dépôts résineux provenant des cristallisations fractionnées ci-dessus mentionnées.

La SANGUINARIA-PROTOPINE obtenue de cette façon fut précipitée par KOENIG et TIETZ qui, pour cela, la transformèrent en sulfate ou en chlorhydrate, en opérant en solution très acide. Dans ces conditions, ces deux sels sont insolubles et cristallisent fort bien. On les fait ensuite recristalliser dans l'alcool dilué et on précipite enfin une

solution aqueuse de l'un de ces sels par l'ammoniaque. On fait cristalliser la PROTOPINE pure ainsi obtenue dans du chloroforme additionné d'un peu d'alcool (on peut aussi utiliser l'éther acétique ou l'acétone).

La forme cristalline de cet alcaloïde dépend d'ailleurs entièrement du dissolvant employé. Il cristallise soit en mamelons opaques, formés de fins cristaux enchevêtrés, soit en cristaux brillants, incolores, transparents.

Cette base fond à 207°, elle est insoluble dans l'eau, peu soluble dans l'alcool, l'éther acétique et l'acétone, même à l'ébullition ; très soluble dans le chloroforme. L'éther la dissout très bien lorsqu'elle est amorphe, mais par contre, cristallisée elle est complètement insoluble dans ce véhicule.

La SANGUINARIA-PROTOPINE, d'après KÆNIG et TIETZ, ne contient pas d'eau de cristallisation. Son analyse fournit les chiffres suivants

	Chiffres trouvés :				Calculé pour :	
	KÆNIG		TIETZ			
	I	II	III	IV	$C^{20}H^{19}NO^5$	$C^{20}H^{17}NO^5$
C	67,75 %	67,92 %	68,00 %	68,58 %	67,98 %	68,37 %
H	5,16 -	5,23 -	5,15 -	4,87 -	5,38 -	4,84 -

Ces deux auteurs analysèrent ensuite le chloro-platinate et le chloro-aurate de cet alcaloïde et, se basant sur les proportions de platine et d'or trouvées, ils adoptèrent pour lui la formule $C^{20}H^{17}NO^5$. (Nous verrons que cette formule fut abandonnée dans la suite).

La PROTOPINE présente les réactions suivantes en présence des réactifs généraux des alcaloïdes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Dissout peu à peu l'alcaloïde avec coloration d'un beau bleu violet qui, après quelque temps, devient violet sale et plus tard vert sur les bords des liquides en contact. Si l'on emploie, pour cette réaction, un cristal de l'alcaloïde, celui-ci se colore tout d'abord en jaune, bientôt après il paraît presque noir, pendant que l'acide sulfurique est traversé de stries violettes.
ACIDE AZOTIQUE (D : 1,34) :	Coloration jaune.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration tout d'abord jaune, ensuite et vivement, bleu violet puis bleue, verte et finalement de nouveau jaune.
REACTIF DE FROEHDE :	Dissout l'alcaloïde sur le champ avec une magnifique coloration bleue qui peu à peu se transforme en vert sur les bords des liquides en contact.
SULFATE DE VANADIUM :	Coloration rouge violet et tout aussitôt bleu foncé.

Après cela, KOENIG et TIETZ reprirent la liqueur mère (B) qu'ils évaporèrent au bain-marie ; ils alcalinisèrent ensuite le résidu avec de l'ammoniaque et agitèrent le tout avec du chloroforme, jusqu'à épuisement. Les solutions chloroformiques réunies laissèrent, après distillation, une masse brune, épaisse, qui fut dissoute dans l'éther acétique. Au bout de quelques jours, cette solution abandonna des gros cristaux presque incolores, à côté d'une quantité moindre de petites aiguilles groupées en mamelons ; ces deux sortes de cristaux identifiés par les auteurs furent reconnus : les premiers pour de la β -HOMOCHÉLIDONINE, les seconds pour de la PROTOPINE. Lors de cette cristallisation, il se sépara aussi, sur les bords du cristalliseur, des produits mamelonnés qui furent séparés à la main ; ces derniers étaient encore de la SANGUINARIA-PROTOPINE. Malgré toute l'attention des auteurs, ils ne purent trouver aucune trace de CHÉLIDONINE dans les diverses liqueurs examinées.

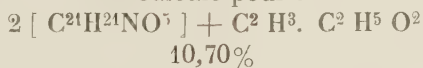
Après les avoir soigneusement séparés à la main, les auteurs, afin de les purifier, transformèrent les gros cristaux de β -HOMOCHÉLIDONINE en chlorhydrate, au moyen d'une solution fortement acide. Il se forma, dans ces conditions, des aiguilles à reflets soyeux, toutes semblables entre elles, qu'ils lavèrent avec de l'acide chlorhydrique dilué et firent dissoudre dans l'eau. En ajoutant à cette solution un peu d'ammoniaque, ils observèrent la formation d'un précipité qu'une nouvelle addition d'ammoniaque fit dissoudre. Le chloroforme absorba de nouveau l'alcaloïde contenu dans cette solution alcaline ; enfin, les résidus chloroformiques furent rassemblés puis dissout dans l'éther acétique. Cette dernière solution fournit alors de gros cristaux incolores, tabulaires, fondant à 159-160°. Après refroidissement, ces cristaux ne fondirent plus de nouveau qu'à 169° ; ils s'étaient transformés en γ -HOMOCHÉLIDONINE, propriété toute spéciale, caractéristique de la β -HOMOCHÉLIDONINE, isolée par SELLE (107) du *Chelidonium majus*.

Lors de la dessiccation de cette base, KOENIG et TIETZ, perçurent une odeur d'éther acétique ; en la distillant en présence d'acide chlorhydrique, ils retrouvèrent cette même odeur ; enfin, en la faisant chauffer à 100°, elle perdit successivement les proportions suivantes de son poids :

Chiffres trouvés :

I	II	III	IV	V	VII
11,60 %	10,75 %	11,34 %	11,64 %	11,18 %	11,50 %

Calculé pour :



Les analyses de la base libre avaient préalablement fourni aux auteurs, les chiffres suivants :

KÖENIG				
	Chiffres trouvés :			Calculé pour :
	I	II	III	$C^{21}H^{21}NO^5$
C	68,80 %	68,73 %	68,35 %	68,66 %
H	6,07 -	6,16 -	5,95 -	5,72 -
TIETZ				
	Chiffres trouvés :			Calculé pour :
	I	II	III	$C^{21}H^{21}NO^5$
C	68,51 %	68,47 %	—	68,66 %
H	6,37 -	6,29 -	—	5,72 -
N	—	—	3,94 %	3,81 -

Ces chiffres s'accordent très bien avec ceux trouvés par SELLE pour la β - et la γ -HOMOCHÉLIDONINE isolées du *Chelidonium majus*. Ils furent confirmés par KOENIG et TIETZ qui analysèrent encore le chloro-aurate et le chloro-platinate de cette base.

Enfin, cette dernière fournit, avec les réactifs généraux des alcaloïdes, les réactions colorées suivantes, réactions absolument analogues à celles de la β -HOMOCHÉLIDONINE :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Tout d'abord aucune coloration, ensuite beau violet, coloration qui disparaît à partir des bords des liquides en réaction pour se transformer en un jaune brun pâle.
ACIDE AZOTIQUE (D : 1,34) :	Pas de coloration au début, ensuite jaune.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration rouge brun foncé passant au bleu violet, puis au bleu sombre, couleur qui à partir des bords des liquides en contact devient d'abord vert mousse, puis jaune.
SULFATE DE VANADIUM :	Coloration rouge violet, passant au bleu indigo assez stable qui plus tard se transforme en bleu vert et enfin, sur les bords des liquides en réaction, en brun clair.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration jaune pâle se transformant rapidement en rouge violet, stable pendant longtemps; plus tard survient un violet sale et finalement une coloration jaune sale.

En résumé, les travaux de KOENIG et TIETZ sont très complets. Chacun des alcaloïdes isolés : CHÉLÉRYTHRINE, SANGUINARINE, β - et γ -HOMOCHÉLIDONINE et PROTOPINE y est caractérisé d'une façon certaine.

Ainsi que SCHMIDT (105) le fait observer la même année, puisqu'en somme ces travaux avaient été effectués sous sa surveillance, les résultats trouvés par les deux précédents auteurs présentaient un très grand intérêt. La SANGUINARIA-PROTOPINE isolée par eux était identique aux diverses PROTOPINES extraites des autres Papavéracées. Ce fait confirmait une fois de plus l'opinion émise par SCHMIDT sur l'existence d'une PROTOPINE unique, ALCALOÏDE-TYPE de cette famille. En outre, l'alcaloïde désigné jusqu'à présent sous le nom de « SANGUINARINE » (1) contenait en réalité comme le montrent KOENIG et TIETZ, une très notable quantité de CHÉLÉRYTHRINE et par là même, l'hypothèse de PROBST, de SCHIEL et de WAYNE qui croyaient à l'identité de la SANGUINARINE et de la CHÉLÉRYTHRINE se trouvait entièrement détruite.

L'étude du *Sanguinaria canadensis* ne fut reprise qu'en 1901 par FISCHER (28) qui suivit à peu près le même procédé d'extraction des alcaloïdes que celui indiqué par KOENIG et TIETZ. Toutefois, FISCHER, au lieu d'un mélange de chloroforme et d'alcool, employa l'éther acétique pour séparer la SANGUINARINE de la CHÉLÉRYTHRINE. Cet auteur isola, dans la racine de cette plante, les mêmes alcaloïdes qu'avaient trouvés KOENIG et TIETZ. Ses travaux consistèrent surtout, comme nous allons le voir, à approfondir l'étude de chacun des alcaloïdes désignés ci-dessus.

Il confirma, en particulier, la formule de la CHÉLÉRYTHRINE $C^{21} H^{17} NO^4 + C^2 H^5 OH$ établie par WINTGEN, puis par KOENIG et TIETZ. Mais, il s'agissait de savoir si cette base contenait bien de l'alcool dans sa molécule ou si, au contraire, on se trouvait là en présence d'alcool de cristallisation. Aussi FISCHER essayait-il de faire cristalliser la CHÉLÉRYTHRINE dans un liquide exempt d'alcool.

Il opéra sur de la CHÉLÉRYTHRINE fraîchement précipitée par l'ammoniaque, d'une solution aqueuse saline. Après l'avoir fait sécher sous un dessiccateur, il la fit dissoudre dans le benzol et obtint des cristaux fusibles à 240°. En ajoutant au benzol un peu d'alcool et en faisant dissoudre dans ce mélange les cristaux fusibles à 240°, il se reforma des cristaux fusibles à 203°. Il répéta cette expérience en se servant de toluol et obtint des cristaux fusibles entre 257° et 264°. Ces cristaux furent redissouts ensuite dans un mélange d'éther acétique et d'alcool. Les cristaux qui se formèrent dans ce liquide fondirent de nouveau à 203°.

La CHÉLÉRYTHRINE fut encore précipitée par la soude. Le précipité ayant été lavé, puis séché au dessiccateur, FISCHER le fit cristalliser

(1) Voir Note (1) page 38.

dans le toluol. Ces cristaux, séchés à 100°, dégagèrent une odeur très prononcée de toluol et perdirent en poids :

Chiffres trouvés :		Calculé pour :
I	II	$2 \text{ C}^{21}\text{H}^{17}\text{NO}^4 + \text{H}^2\text{O} + \text{CH}^5\text{CH}^3$
10,81 %	10,87 %	10,10 %

Après avoir été desséché à 100°, ce produit donna à l'analyse les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :					
	I	II	III	IV	V	VI
C	70,22 %	70,92 %	70,88 %	—	—	—
H	5,30 -	5,31 -	5,32 -	—	—	—
N	—	—	—	3,72 %	3,90 %	3,90 %

Calculé pour :
$2 \text{ C}^{24}\text{H}^{17}\text{NO}^4 + \text{H}^2\text{O}$
70,78 %
5,06 -
3,93 -

En faisant distiller, en présence d'acide chlorhydrique, la CHÉLÉRYTHRINE obtenue par cristallisation dans le toluol, il ne distilla plus d'alcool.

Enfin, en chauffant à 140°-150°, pendant sept heures, de la CHÉLÉRYTHRINE contenant une molécule d'alcool, FISCHER constata une perte en poids de 11,70 0/0. Le poids rapporté à une molécule d'alcool correspond à 12 0/0. Le point de fusion du produit ainsi obtenu était 248°. On peut donc en conclure que le point de fusion, ainsi que la composition de la CHÉLÉRYTHRINE, dépendent des dissolvants employés pour sa cristallisation.

FISCHER étudia aussi la SANGUINARINE. Ses résultats analytiques confirmèrent absolument ceux obtenus par KOENIG et TIETZ.

Ensuite, il étudia séparément la β - et la γ -HOMOCHÉLIDONINE. Il analysa la β -HOMOCHÉLIDONINE cristallisée dans l'éther acétique et fondant à 159-160° ; les résultats qu'il obtint s'accordèrent avec la formule $2 \text{ C}^{21}\text{H}^{23}\text{NO}^5 + \text{C}^2\text{H}^3.\text{C}^2\text{H}^5\text{O}^2$. Quant à la γ -HOMOCHÉLIDONINE P. F. 169°, obtenue par cristallisation dans l'alcool, elle fournit à l'analyse des chiffres concordant avec la formule : $2 \text{ C}^{21}\text{H}^{23}\text{NO}^5 + \text{C}^2\text{H}^5\text{OH}$. Mais, alors que les cristaux de γ -HOMOCHÉLIDONINE perdent 10,70 0/0 de leurs poids par la dessiccation à 100° et s'effleurissent à l'air, ceux de β -HOMOCHÉLIDONINE ne perdent rien dans les mêmes conditions et sont stables à l'air.

Enfin, la γ -HOMOCHÉLIDONINE dissoute dans l'éther acétique, se transforme à nouveau en β -HOMOCHÉLIDONINE.

En somme, ces deux produits sont bien isomères et suivant la température ou la nature du dissolvant employé, on obtient l'un ou l'autre. Si l'on fait abstraction de l'éther acétique ou de l'alcool de cristallisation qu'elle peut indistinctement contenir, on peut dire que l'HOMOCHÉLIDONINE aurait comme formule $C^{24}H^{23}NO^5$.

A propos de la SANGUINARIA-PROTOPINE, FISCHER ne nous apprend rien de nouveau. Il confirme purement et simplement les travaux des précédents auteurs.

Le dernier travail sur le *Sanguinaria canadensis* est celui de HOMERBERG (49) qui, en 1913, publia une série de dosages des alcaloïdes totaux, en vue d'établir l'époque à laquelle on doit le récolter. Nous allons reproduire ici la méthode d'extraction que suivit cet auteur car elle nous a semblé très pratique et très productive. La racine sèche et pulvérisée est traitée par la chaux éteinte et le magna formé, desséché au bain-marie. Ce produit sec est ensuite épuisé par un mélange à parties égales d'éther et de benzol. La solution d'alcaloïdes ainsi préparée est épuisée par une solution à 5 0/0 d'acide citrique que l'on titre ensuite à l'aide du réactif de Mayer.

Par ce procédé, HOMERBERG, trouva jusqu'à 4 et 6 0/0 d'alcaloïdes totaux. Il établit ainsi que le moment même de la floraison ou immédiatement après est l'époque à laquelle la plante est la plus riche en alcaloïdes.

En résumé, les travaux exécutés jusqu'à ce jour, permettent d'affirmer la présence des quatre alcaloïdes suivants dans le *Sanguinaria canadensis* :

CHÉLÉRYTHRINE	$C^{21}H^{17}NO^4 + C^2H^5OH$	P.F. : 203-204°
SANGUINARINE	$2C^{20}H^{15}NO^4 + H^2O$	- 211°
PROTOPINE	$C^{20}H^{19}NO^5$	- 207°
β -HOMOCHÉLIDONINE	$2C^{21}H^{13}NO^5 + C^2H^3.C^2H^5O^2$	- 159-160°

PHARMACOLOGIE. — En 1824, THANKWAS (111) indique que les racines fraîches (« Puccoon ») et pilées du *Sanguinaria canadensis* étaient employées comme vomitives à la dose de 8 gr. pour un adulte.

Les Indiens l'employaient également, mais pour se maquiller. Un peu plus tard, en 1827, le Dr ZOLLIKOFFER (125) préconisa la préparation d'une teinture alcoolique faite avec ces racines. Il recommandait d'employer cette teinture sous forme de gouttes, contre les rhumatismes et comme narcotique.

Actuellement, le *Sanguinaria canadensis* est employé dans différentes pharmacopées, comme purgatif et diurétique.

Aux Etats-Unis, on l'utilise sous forme de Poudre de rhizome, d'Extrait fluide et de Teinture préparés également avec les rhizomes.

En Argentine, la Poudre de rhizome et l'Extrait fluide (rhizomes) sont seuls employés.

Au Mexique, on l'emploie aussi sous forme de Poudre de rhizome. On trouve dans la Pharmacopée de l'Inde, un sirop purgatif à base de *Sanguinaria canadensis*.

Enfin, en Espagne, on prescrit les sommités fleuries, comme astringentes, sous forme d'infusions.

BOCCONIA CORDATA, WILLD.

(*Macleya cordata*, R. Br.)

CARACTERES BOTANQUES. (1) — Plante vivace. Tige glabre, 1 cm. de diamètre; 2 à 2 m. 50 de haut. Feuilles pétiolées, 20 à 25 cm. long, à sept lobes sinués lâchement glabres ou pourvus en dessous d'une pubescence très caduque. Panicule 20-25 cm. long. Bouton floral en massue, 10 mm. long. Sépales 2, oblongs-ovales, caducs; pétales 0; étamines 24-30; anthère égalant presque le filament; style très court, stigmates 2, courts, soudés en style. Fruit: capsule obovale, atténuée à la base, très glabre, à 2-6 graines ovoïdes, creusées de petites punctuations.

Racine, tige, pétioles, nervures des feuilles et fruits contiennent un latex rouge orangé, très âcre.

ORIGINE . — Est Chinois et provinces du Japon central, où il croît partout sur les collines, les montagnes et les endroits sauvages.

AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION . — Est Chinois et Japon. Introduit peu à peu en Amérique où il est connu sous le nom de « Chélidoine arborescente ». Cultivé en France comme plante d'ornement.

ALCALOÏDES

Les premiers travaux exécutés sur la composition chimique du *Bocconia cordata* datent de 1882. Nous les devons à EJKMANN (23) qui établit la richesse en alcaloïdes des divers organes de cette plante. A cet effet, il épuisa séparément par l'acide sulfurique dilué les différentes parties de la plante, reprit l'extrait obtenu par trois fois son volume d'alcool, filtra et finalement, à l'aide de la liqueur de Mayer au 1/20, titra les alcaloïdes dans chacune des liqueurs alcooliques obtenues. Il trouva que la proportion d'alcaloïdes dans la racine et les feuilles est respectivement, comme dans le *Chelidonium majus*, d'environ 0,50 et 0,10 pour cent.

En outre, EJKMANN, en traitant, par le procédé suivant, les racines du *Bocconia cordata* parvint à en isoler deux alcaloïdes.

Les racines ayant été épuisées par l'alcool additionné d'acide sulfurique, il chassa, par distillation, l'alcool que contenait l'extrait ainsi obtenu; il satura ensuite le résidu aqueux par l'ammoniaque et épuisa ce dernier liquide en l'agitant avec de l'éther. La liqueur éthérée abandonna bientôt des cristaux qu'il sépara de la partie surnageante. Cette liqueur après avoir été saturée d'acide chlorhydrique gazeux lui fournit un précipité écarlate qui, après purification, présenta

(1) D'après ENGLER. Pflanzen familien 1909, T. IV 104; page 216.

tous les caractères du chlorhydrate de « SANGUINARINE (1). Il est bon de remarquer qu'EJGMANN ne dit pas qu'il isola cet alcaloïde à l'état libre, condition indispensable en somme pour pouvoir identifier une base ; il est plus que probable qu'il basa sa déclaration sur la coloration rouge sang du sel qu'il obtint.

Reprenant les cristaux insolubles dans l'éther, cet auteur les fit dissoudre dans l'alcool et, après avoir distillé ce dissolvant, il acidula le résidu avec de l'acide acétique, filtra ensuite, ajouta de l'eau jusqu'à ce qu'il ne se formât plus aucun précipité et finalement, isola de cette solution, un alcaloïde qu'il nomma MACLEYINE.

Cette MACLEYINE, après avoir été soigneusement purifiée par recristallisations dans les dissolvants neutres, se présenta, d'une part en cristaux incolores, prismatiques, d'autre part en groupes d'aiguilles enchevêtrées, presque insolubles dans l'eau, les alcalis et l'alcool froid, un peu solubles dans l'alcool chaud et assez solubles dans le chloroforme. Cette MACLEYINE est presque insoluble dans l'éther lorsqu'elle est cristallisée ; elle se dissout facilement dans ce véhicule lorsqu'elle est amorphe, par exemple, au moment où elle vient d'être précipitée par l'ammoniaque d'une de ses solutions aqueuses salines. La MACLEYINE, d'après EJGMANN, est insipide ; ses sels sont amers. Elle fond à 201° (non corr.) et ne perd pas d'eau de cristallisation à 100°.

Trois analyses élémentaires de cette base lui donnèrent les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :			Calculé pour :
	I	II	III	C ²⁰ H ¹⁹ NO ⁵
C	67,98 %	67,64 %	67,94 %	67,98 %
H	5,48 -	5,46 -	5,38 -	5,38 -
N	4,19 -	4,14 -	—	3,97 -

Ces chiffres furent confirmés par la teneur en platine du chloroplatinate de MACLEYINE qu'EJGMANN prépara et analysa. Il obtint les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :	Calculé pour :
	I	C ²⁰ H ¹⁹ NO ⁵ HCl, PtCl ⁴
Pt	17,40 %	17,43 %

EJGMANN examina ensuite l'action des réactifs généraux des alcaloïdes sur cette base et obtint les colorations suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré : Un cristal se colore en jaune ; puis, stries violettes émanant du cristal, celui-ci devenant finalement noir. Avec l'alcaloïde en poudre : Coloration jaune, rapidement violette et longtemps après, vert pré ; à la fin, jaunâtre, puis décoloration presque complète.

(1) Voir Note (1) page 38.

ACIDE AZOTIQUE (D : 1,34) :	Coloration bleue.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration bleue magnifique, puis vert foncé.
ACIDE SULFOMOLYBDIQUE :	Coloration pourpre foncé, puis bleu vert.
PERCHLORURE DE FER :	Aucune coloration.
PERCHLORURE DE FER et FERRICYANURE DE POTASSIUM :	Aucune coloration.
BICROMATE DE POTASSE et ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration bleu intense.

La MACLEYINE donne, avec les acides, des sels incolores, cristallisables.

EJKMANN prépara le chlorhydrate de MACLEYINE qu'il obtint cristallisé dans l'eau en prismes à 4-6 pans, solubles dans l'eau et dont les solutions aqueuses précipitaient en présence d'acide chlorhydrique libre ; il obtint également l'iodhydrate qu'il fit cristalliser dans l'alcool ; le sulfate neutre, sel soluble dans l'eau et l'alcool, formé d'aiguilles cristallines et dont les solutions aqueuses saturées précipitent en présence d'acide sulfurique libre.

Il prépara, comme nous l'avons déjà dit, le chloroplatinate de MACLEYINE, sel d'un blanc jaunâtre qu'il obtint à l'état amorphe et analysa. Les résultats de ses analyses concordèrent avec la formule : $C^{20}H^{19}NO^5HClPtCl^4 + H^2O$.

	Chiffres trouvés :			Calculé pour :	
	I	II	III	$C^{20}H^{19}NO^5HCl, PtCl^4 + H^2O$	
H ² O	3,07 %	—	3,24 %	3,14 %	
Pt	—	17,40 %	—	17,43 -	

Il prépara encore l'iodomercurate, l'acétate, l'oxalate acide, le tartrate acide, le picrate, etc....

EJKMANN fut lui-même frappé de la ressemblance qui existait entre la MACLEYINE et la PROTOPINE de HESSE (45) P.F : 207°. La forme cristalline, la solubilité toute particulière dans l'éther, la composition du chloroplatinate, le point de fusion très voisin (201° non corr. et 205° corr.), tout cela concordait parfaitement et lui permit d'établir un rapprochement entre les deux bases.

Il est vrai que la MACLEYINE, par sa réaction avec l'acide sulfurique concentré, paraissait voisine aussi de la CHÉLIDONINE ; mais d'autres caractères l'en éloignaient nettement. C'est ainsi que le chlorhydrate de cette dernière était peu soluble dans l'eau et que son point de fusion était beaucoup moins élevé (CHÉLIDONINE 130° d'après WILL) que celui de la PROTOPINE. La formule de la CHÉLIDONINE $C^{19}H^{17}N^3O^3$ donnée par LIMPRICHT, était bien différente aussi de celle de la MACLEYINE, mais, selon EJKMANN, cette formule devait être inexacte,

son contenu en azote paraissant trop élevé. La MACLEYINE était donc nettement différente de la CHÉLIDONINE.

Somme toute, le travail d'EJKMANN est très important. Il établit la présence de la « SANGUINARINE » (1) dans les racines du *Macleya cordata* ainsi que celle de la MACLEYINE qu'il analysa, dont il prépara et étudia quelques sels et qu'il rapprocha par l'ensemble de ses propriétés et par sa composition chimique de l'OPIUM-PROTOPINE découverte par HESSE.

En 1890, SELLE (108) remarqua aussi l'analogie qui existait entre la MACLEYINE et la CHELIDONIUM-PROTOPINE, tant par le point de fusion, que par l'action des dissolvants neutres sur ces deux alcaloïdes, le rapport de solubilité de leurs sels et les réactions colorées en présence des réactifs généraux des alcaloïdes.

Quelques années plus tard, en 1893, KÖENIG (54) analysa le chloroplatinate de CHELIDONIUM-PROTOPINE et trouva, quant au contenu en eau et en platine, des chiffres identiques à ceux établis par EJKMANN pour le chloroplatinate de MACLEYINE, confirmant une fois de plus l'analogie de ces deux alcaloïdes.

En 1893, KÖENIG et TIETZ (55) établirent en outre la ressemblance frappante qui existait entre la MACLEYINE et la SANGUINARIA-PROTOPINE. Tous ces alcaloïdes : MACLEYINE, OPIUM-PROTOPINE, CHELIDONIUM-PROTOPINE, SANGUINARIA-PROTOPINE, ainsi que le fait observer SCHMIDT (105), en 1893, ont le même point de fusion ou presque. Dans tous les cas, ils ont exactement les mêmes réactions colorées en présence des réactifs généraux des alcaloïdes et la même composition chimique ; tous présentent ce caractère propre de se séparer en deux formes extérieures très différentes : 1° en cristaux monocliniques transparents ; 2° en produits mamelonnés, blancs, opaques, composés de fines aiguilles ; ces deux formes ayant toutes deux le même point de fusion.

Mais, tandis que les données analytiques de HESSE pour l'OPIUM-PROTOPINE et celles d'EJKMANN pour la MACLEYINE correspondaient à la formule $C^{20} H^{19} NO^5$, SELLE pour la CHELIDONIUM-PROTOPINE ainsi que KÖENIG et TIETZ pour la SANGUINARIA-PROTOPINE se trouvèrent d'accord, à la suite de leurs analyses, sur la formule : $C^{20} H^{17} NO^5$. Malgré cette petite différence dans les formules, il n'en restait pas moins évident que tous ces corps devaient être analogues et même identiques ; seuls, et cela à cause de l'insuffisance de leur pureté, leurs points de fusion et, par suite, leurs compositions différaient très légèrement.

A propos de la PROTOPINE nous croyons utile de signaler en pas-

(1) Voir Note (1) page 38.

sant l'analogie frappante des réactions de la MACLEYINE et de l'ESCHSCHOLTZIA-PROTOPINE de DANCKWORTT (18).

L'étude du *Bocconia cordata* en était à ce point en 1893. Elle ne fut reprise qu'en 1898, par HOPFGARTNER (50), qui traita cette fois, non pas la racine comme l'avait fait EJKMANN, mais seulement les tiges et les feuilles qu'il épuisa à trois reprises différentes par l'eau chaude acidulée par l'acide chlorhydrique. Les extraits ainsi obtenus furent réduits à un faible volume et mélangé, après refroidissement, avec plusieurs fois leur volume d'alcool fort, puis cette liqueur fût distillée, pour en séparer la partie alcoolique, et le résidu aqueux alcalinisé avec une solution de potasse. Il se forma alors un précipité brun clair que HOPFGARTNER ne put traiter par agitation ni avec de l'éther, ni avec du chloroforme, car il se produisait, dans chacun des cas, une émulsion dont il était difficile de se débarrasser ensuite.

HOPFGARTNER imagina donc un dispositif spécial à l'aide duquel le liquide passa goutte à goutte, dans une colonne de chloroforme qui absorba peu à peu les alcaloïdes. Il opéra ainsi jusqu'à épuisement, remplaçant de temps en temps le dissolvant et faisant passer la liqueur alcaline jusqu'à vingt fois de suite dans la colonne de chloroforme. Les solutions chloroformiques ayant été réunies, il en chassa le chloroforme par distillation et recueillit, comme résidu, une masse résinoïde jaunâtre qui devint cristalline par addition d'éther.

Le dépôt cristallin, après évaporation de l'éther, fut trituré, puis décoloré au noir animal, repris par l'eau acidulée, la solution acide précipitée par une solution de potasse et le tout agité avec de l'éther. La solution étherée, après évaporation, laissa un résidu d'un blanc pur, qui fut traité par l'acide azotique dilué ; le nitrate de PROTOPINE très difficilement soluble dans l'eau, se sépara des autres nitrates basiques. Par cristallisations successives, HOPFGARTNER parvint à séparer complètement ce nitrate insoluble dont il isola la base en le traitant par la potasse et en agitant avec du chloroforme. L'alcaloïde ainsi obtenu était presque insoluble dans l'eau et fut rapidement identifié. Tout d'abord, son point de fusion était 202-203° (non corr.) mais après plusieurs cristallisations dans l'alcool il fondit à 207°. Sa solubilité dans les dissolvants neutres, en particulier dans l'éther, ses réactions colorées, etc... étaient entièrement identiques à celles de la MACLEYINE.

Une analyse de cette base donna à HOPFGARTNER les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :		Calculé pour :
	I	II	$C^{20}H^{19}NO^5$
C	67,66 %	67,74 %	67,98 %
H	5,44 -	5,34 -	5,38 -

Ces chiffres confirmèrent encore l'identité de cette MACLEYINE et de la PROTOPINE. Enfin, le point de fusion 207° permit de confondre entièrement ce produit avec la PROTOPINE d'autre provenance, ce que SCHMIDT et EJKMANN avaient déjà laissé prévoir.

HOPFGARTNER prépara et analysa l'azotate et le chlorhydrate de PROTOPINE, ce qui lui permit d'affirmer l'exactitude de la formule $C^{20}H^{19}NO^5$ pour la base libre.

Reprenant la solution qui ne contenait plus que les nitrates solubles, cet auteur y ajouta de la potasse et l'alcaloïde précipita de cette solution sous forme d'un produit blanc amorphe qui, à la longue, cristallisa peu à peu dans le liquide. Aussitôt après sa précipitation, il reprit ce composé amorphe par l'éther. Dans ces conditions ce produit fut absorbé sans difficulté par le dissolvant, mais la solution abandonna presque aussitôt des cristaux prismatiques, brillants, très bien formés. Ces cristaux, tout comme ceux de PROTOPINE, étaient presque insolubles dans l'éther qui ne dissout la base que lorsqu'elle vient d'être précipitée, c'est-à-dire à l'état amorphe. La base cristallisée se dissolvait bien dans le chloroforme, un peu moins bien dans l'alcool, le sulfure de carbone, le benzol, l'éther acétique. Dans ce dernier dissolvant, l'alcaloïde cristallisa en plaques minces quadrangulaires, fondant tout d'abord à 155° et, à la suite de plusieurs cristallisations dans l'acide acétique, à $158-159^{\circ}$. Ces cristaux présentaient une particularité. Fondus à la température que nous venons d'indiquer, puis refroidis de quelques degrés, ils se solidifiaient mais ne fondaient plus ensuite qu'à $166-167^{\circ}$.

HOPFGARTNER rapprocha ce fait particulier d'un caractère analogue, propre à la β -HOMOCHÉLIDONINE et déjà étudié par KOENIG et TIETZ. Les réactions colorées confirmèrent, à cet auteur, la grande analogie existant entre les deux alcaloïdes en question. L'analyse de cette base fournit les chiffres suivants :

	Chiffres trouvés :					IV	VII	VIII
	I	II	III	IV	V			
C	67,94%	68,08 %	67,87 %	67,92 %	67,99 %	—	—	—
H	6,15	6,24	6,16	6,21	6,20	—	—	—
N	—	—	—	—	—	3,82 %	3,93%	4,06 %

Calculé pour :
 $C^{21}H^{23}NO^5$
 68,30 %
 6,23
 3,80%

Enfin, HOPFGARTNER prépara et analysa successivement l'azotate, le chlorhydrate, le chloroplatinate et le bromhydrate de cette base et put, à la suite de ces analyses, affirmer l'exactitude de la formule qu'il avait proposée. Elle n'était pas absolument conforme à la formule $C^{21}H^{21}NO^5$ établie successivement par SELLE en 1890 et par KÖENIG et TIETZ en 1893, mais l'auteur fait remarquer que la petite différence qui existe provient surtout de l'interprétation des résultats. Pour plus de certitude, l'alcaloïde paraissant analogue à la β - HOMOCHELIDONINE fut traité par HOPFGARTNER par la méthode de Zeisel ; la réaction ayant été positive, il eut ainsi la preuve que la base qu'il venait d'isoler renfermait dans sa molécule deux groupes $(O.CH^3)$ tout comme la β - HOMOCHELIDONINE. D'ailleurs, en consultant le tableau ci-dessous, on se rend facilement compte que HOPFGARTNER avait raison quand il affirmait l'identité absolue de ces deux alcaloïdes, et par suite, la présence de la β - HOMOCHELIDONINE dans le *Macleya cordata*.

β -HOMOCHELIDONINE CRISTALLISÉE d'après Selle-Kœnig et Tietz	ALCALOÏDE DE HOPFGARTNER dont l'Azotate est soluble dans l'eau
Cristallisation monoclinique.	Petites plaques plates quadrangulaires.
Point de fusion exact 159°.	P. F. 158-159° second P. F. 166°-167°.
Eau : Insoluble. Solution aqueuse de potasse : Insoluble. Solution aqueuse ammoniacale : Soluble.	Eau : Insoluble. Solution aqueuse de potasse : Insoluble. Solution aqueuse ammoniacale : Soluble.
Alcool : Assez soluble.	Alcool : Assez soluble.
Ether : Très peu soluble ; dissout abondamment le produit nouvellement précipité.	Ether : Très peu soluble ; s'y dissout assez facilement, mais quand vient d'être précipité.
Ether acétique : Soluble.	Ether acétique : Assez soluble.
Chloroforme : Très soluble.	Chloroforme : Très soluble.
Chlorhydrate : Soluble dans l'eau.	Chlorhydrate : Solubilité dans l'eau 1 : 27 à 11°.
Acide sulfurique concentré. { Belle coloration violette.	Acide sulfurique concentré. { Particules d'abord jaunes ; la solution devient ensuite jaune rougeâtre, puis rose. Avec une grande quantité de produit : rouge violette.
Acide sulfurique avec des traces d'acide azotique. { Coloration d'abord jaunâtre, passant rapidement au beau violet.	
Acide sulfurique avec des traces d'acide molybdique. { Coloration passant du jaune au violet, puis au vert. Ensuite sur les bords des liquides en contact coloration d'un brun bleu, plus tard bleu vert et finalement vert mousse.	Acide sulfurique avec des traces d'acide azotique. { Particules se colorent en jaune ; la solution en beau violet rouge
	Acide sulfurique avec des traces d'acide molybdique. { Coloration d'un beau violet, puis bleue et d'un beau vert mousse.

En résumé, HOPFGARTNER trouva donc dans la partie aérienne du *Bocconia cordata*, de la PROTOPINE et de la β -HOMOCHÉLIDONINE. Par contre, il lui fut impossible, tout au moins par le procédé qu'il venait d'employer, d'isoler la SANGUINARINE qu'EJKMANN avait trouvée dans la racine.

En 1900, l'étude du *Bocconia cordata* fut poursuivie par MURRIL et SCHLOTTERBECK (74). Ces auteurs examinèrent toutes les parties de la plante, comme l'avait fait EJKMANN. C'est dans les rhizomes qu'ils trouvèrent la plus forte proportion d'alcaloïdes. Pour isoler ces derniers, ils humectèrent la drogue avec de l'eau ammoniacale, puis ils la firent sécher dans un courant d'air ; ensuite, ils l'épuisèrent, à chaud, avec du chloroforme, dans un appareil à déplacement. Le chloroforme fut ensuite distillé et le résidu repris par l'acide acétique dilué. La solution acétique filtrée était d'un rouge sang foncé. Elle fut alcalinisée par l'ammoniaque et fournit un précipité abondant que MURRIL et SCHLOTTERBECK séparèrent en agitant le tout avec de l'éther. Le liquide éthéré ne tarda pas à abandonner deux sortes de produits cristallisés : d'une part, des petits mamelons, d'autre part, des prismes assez larges, le plus souvent groupés en paquets. Ces cristaux furent séparés à la main et purifiés par de nombreuses cristallisations.

Les petits mamelons furent traités par l'alcool bouillant dans lequel ils étaient presque insolubles, puis ils furent dissouts dans un mélange d'alcool et de chloroforme et abandonnés à la cristallisation. Repris à nouveau par l'acide acétique, ils furent précipités de cette solution par l'ammoniaque et recueillis tout aussitôt dans l'éther dont ils se séparèrent bientôt en mamelons. Le point de fusion 207° de ces derniers, leur solubilité dans les dissolvants neutres, leur forme, leur action sur les réactifs généraux des alcaloïdes, concordaient avec les caractères de la PROTOPINE.

Quant aux prismes transparents, ils furent purifiés par cristallisation dans l'alcool et recristallisation soit dans l'éther acétique, soit dans l'alcool, ou encore, dans un mélange des deux. Leurs propriétés correspondaient particulièrement à celles de la β -HOMOCHÉLIDONINE.

Le résidu chloroformique traité, comme nous venons de le voir, par l'acide acétique dilué, fut repris par MURRIL et SCHLOTTERBECK par l'acide acétique pur, en opérant à chaud, jusqu'à épuisement. Les solutions ainsi obtenues furent réunies, réduites, par évaporation, à un petit volume, acidulées fortement par l'acide sulfurique dilué et agitées à plusieurs reprises avec du chloroforme. Les sulfates insolubles se déposèrent et furent recueillis par filtration, quant aux parties liquides, elles furent versées dans un entonnoir à séparation. Les sulfates insolubles dans le chloroforme, après avoir

été lavés avec un peu d'eau, furent dissouts dans ce liquide et la solution alcalinisée par l'ammoniaque. En agitant aussitôt avec de l'éther, les auteurs obtinrent, comme précédemment, de la PROTOPINE mélangée avec de la β -HOMOCHÉLIDONINE. Toutes les liqueurs mères furent alors réunies, évaporées à un faible volume et abandonnées à l'évaporation spontanée, en ayant soin d'entretenir un excès d'alcool, de façon à éliminer toute la PROTOPINE qui est insoluble dans ce véhicule.

Dans ces conditions, il ne leur resta plus qu'un résidu de β -HOMOCHÉLIDONINE impure qu'ils firent redissoudre à chaud dans l'acide acétique cristallisable. Après refroidissement, ils étendirent la solution acétique de deux fois son poids d'eau, provoquant ainsi la formation d'un précipité résineux. Le filtratum rouge sang fut alcalinisé par de l'eau ammoniacale et épuisé par l'éther qui abandonna bientôt des mamelons légèrement roses et des prismes caractéristiques de β -HOMOCHÉLIDONINE ; ils séparèrent ces produits à la main et mieux par l'acide acétique, dans lequel les produits mamelonnés sont insolubles.

Ces derniers furent repris par un mélange d'acide acétique et d'alcool et identifiés, par leur point de fusion 203° et la coloration jaune de leurs sels, avec la CHÉLÉRYTHRINE. Malheureusement, les auteurs ne purent en obtenir une quantité suffisante pour en faire l'analyse.

MURRIL et SCHLOTTERBECK estimèrent en outre, se basant sur la coloration rouge sang des solution acides de l'extrait du *Bocconia cordata*, que cette plante devait vraisemblablement contenir aussi de la SANGUINARINE. Nous ajouterons cependant que ce n'était là qu'une simple hypothèse de leur part, car en dépit de tous leurs efforts, ils ne parvinrent pas à isoler cet alcaloïde.

En plus des bases ci-dessus mentionnées, MURRIL et SCHLOTTERBECK isolèrent encore, dans la solution étherée un ALCALOÏDE FONDANT à 100° , mais en si petite quantité qu'ils ne purent pas étudier ses propriétés.

D'après eux, la PROTOPINE constituerait les deux tiers des alcaloïdes totaux. Ils analysèrent cette base et obtinrent les chiffres suivants :

	Chiffres trouvés :					Calculé pour :	
	I	II	III	IV	V	$C^{20}H^{19}NO^5$	$C^{20}H^{17}NO^5$
C	—	67,64 %	68,06 %	—	—	67,95 %	68,34 %
H	5,52 %	5,64 -	5,65 -	5,58 %	5,61 %	5,42 -	4,88 -
N	—	—	—	—	4,17 -	3,97 -	3,99 -

Les résultats fournis par l'analyse concordant mieux avec la formule $C^{20}H^{19}NO^5$ qu'avec l'autre $C^{20}H^{17}NO^5$ les auteurs adoptèrent la première de ces deux formules. Elle est d'ailleurs semblable à celle établie précédemment par EJKMANN (23) et HOPFGARTNER (50). Elle fut confirmée un peu plus tard, en 1901, par FISCHER (28).

D'après MURRIL et SCHLOTTERBECK, la β -HOMOCHÉLIDONINE forme encore le tiers des alcaloïdes totaux.

La combustion de cet alcaloïde leur donna les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :		Calculé pour :
	I	II	$C^{21}H^{23}NO^5$
C	68,40%	68,10 %	68,30 %
H	5,84 -	6,12 -	6,23 -

En résumé, à la suite de leurs recherches, MURRIL et SCHLOTTERBECK purent, eux aussi, affirmer la présence certaine dans le *Bocconia cordata*, de la PROTOPINE, de la β -HOMOCHÉLIDONINE et de la CHÉLÉRYTHRINE ; ils crurent à celle probable de la SANGUINARINE, mais sans le prouver.

Un peu plus tard, en 1905, SCHLOTTERBECK et BLOME (102) reprirent ces travaux ; ils employèrent, pour l'extraction de la plante, de l'alcool fort, de façon à ne dissoudre que le minimum de matières extractives. Ils commencèrent par humecter avec de l'eau ammoniacale les racines du *Bocconia cordata* (25 kg.) grossièrement pulvérisées et les firent ensuite sécher. Après les avoir imbibées d'alcool fort, ils placèrent le tout dans un grand percolateur et continuèrent l'épuisement avec ce dissolvant. L'extrait fut ensuite distillé dans le vide et le résidu aqueux versé en un mince filet dans de l'acide acétique dilué. La solution acétique rouge rubis fut alors chauffée au bain-marie, afin de redissoudre les quelques cristaux qui s'étaient formés. Après refroidissement, repos et décantation, ils filtrèrent cette solution et traitèrent le filtratum, par fractionnements de 200 à 300 cmc. par l'éther et l'ammoniaque, n'agitant chaque fois que pendant quelques secondes seulement et séparant aussitôt le liquide éthéré. Cette opération n'étant répétée que deux fois, ils ne recueillirent guère que de la PROTOPINE accompagnée de bien peu de β -HOMOCHÉLIDONINE. En opérant ensuite par cristallisations fractionnées, ils parvinrent à obtenir de la PROTOPINE presque pure qu'ils finirent de purifier en la transformant en sulfate. Ils lavèrent soigneusement le sulfate avec de l'eau froide, dans laquelle il est presque insoluble, puis ils le firent dissoudre dans l'eau chaude. La solution fut ensuite alcalinisée et la base ainsi remise en liberté, dissoute dans l'éther. Ils recueillirent ainsi 87 gr. de PROTOPINE pure, cristallisée.

Par cristallisations fractionnées, ils obtinrent d'autre part 85 gr. de β -HOMOCHÉLIDONINE pure, très bien cristallisée.

D'après ces deux derniers auteurs, les racines du *Bocconia cordata* contiendraient sensiblement une quantité égale de PROTOPINE et de β -HOMOCHÉLIDONINE.

SCHLOTTERBECK et BLOME obtinrent aussi une faible quantité d'autres alcaloïdes qui devaient être vraisemblablement, si l'on s'en rapporte aux résultats des travaux des précédents auteurs, un mélange de CHÉLÉRYTHRINE, de l'ALCALOÏDE FONDANT A 100° et de SANGUINARINE, mais ils ne s'en occupèrent pas, le but de leurs recherches étant surtout d'étudier les propriétés spéciales à la β -HOMOCHÉLIDONINE. Nous n'insisterons pas sur ces travaux qui confirment ceux effectués antérieurement sur cette base.

Nous résumerons donc tous les travaux des auteurs cités ci-dessus en disant que jusqu'à présent on a trouvé les alcaloïdes suivants dans le *Bocconia cordata* :

PROTOPINE	$C^{20}H^{19}NO^5$	P.F : 207°
β -HOMOCHÉLIDONINE	$C^{24}H^{23}NO^5$	— 159°
CHÉLÉRYTHRINE	Isolée, mais pas analysée au cours de ces travaux.	— 203-204°
ALCALOÏDE fondant à 100°	Isolé, mais pas caractérisé.	— 100°
SANGUINARINE	Existe vraisemblablement, mais pas isolée.	

PHARMACOLOGIE. — Jusqu'à présent, le *Bocconia cordata* ne figure dans aucune pharmacopée. Il n'a jamais été employé en thérapeutique.

BOCCONIA FRUTESCENS, L.

CARACTERES BOTANIQUEs. (1) — Arbuste 1 à 3 m. haut. Tige ronde inégale, à moelle blanche. Feuilles dans l'ensemble ovales-oblongues, cunéiformes à la base, pennatifides, à lobes larges presque aigus et presque entiers, lâchement dentés ou presque crénelés-dentés, glabres en dessus, glauques en dessous, roussâtres, glabrescentes et légèrement velues, tomenteuses sur les nervures ; pétioles 1 à 4 cm. Panicule 25 à 40 cm. de long, dressé. Sépales 2, ovales, caducs ; pétales 0 ; étamines 8-16, sur quatre séries, filaments très courts, anthères longues, linéaires ; ovaire ovale-comprimé, style plus ou moins distinct, stigmates 2, étalés, plumeux en dedans. Fruit, capsule elliptique, aigüe aux deux extrémités, un peu comprimée, pédiculée, couronnée par le style et les restes des stigmates, uniloculaire, déhiscence par deux valves se séparant par la base. Graine 1, fixée par sa base, dressée, enveloppée dans une pulpe molle et rouge.

ORIGINE. — Cuba, Costa-Rica, Porto-Rico.

AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — N'est signalé dans aucune autre contrée que son habitat d'origine où il est connu sous les noms de Bocconie, Lhora-sangre, Cocoxihuit.

ALCALOÏDES

OCHOA Y TAPIA (76), le premier, en 1890, chercha à connaître le contenu chimique de l'écorce du *Bocconia frutescens*. Il l'épuisa successivement par l'éther, l'alcool et l'eau. Au cours de ses recherches, il observa bien que la couleur rouge de la liqueur alcoolique augmentait d'intensité sous l'action des acides, qu'elle était très amère et précipitait par le réactif de Mayer et par l'acétate de plomb, mais il n'arriva pas à séparer l'alcaloïde qui précipitait. Il parvint simplement à isoler une matière colorante rouge soluble dans l'eau.

LASSO DE LA VEGA (58), l'année suivante, reprit le travail du précédent auteur. Il fit bouillir avec de l'eau additionnée d'acide chlorhydrique, l'écorce pulvérisée du *Bocconia frutescens*, jusqu'à épuisement, c'est-à-dire jusqu'à ce que les liqueurs extractives ne fussent plus rouges ni amères. Il filtra ensuite, évapora au tiers et filtra à nouveau. Après cela, il précipita le filtratum par le carbonate de

(1) D'après ENGLER, Pflanzen familien 1909. T. IV. 104, page 218.

soude et agita le tout avec de l'éther. La solution éthérée abandonna bientôt ceux sortes de cristaux, les uns rouges, les autres blancs. Il les lava, les sécha et les fit dissoudre à nouveau dans l'acide chlorhydrique dilué. Il évapora ensuite la solution jusqu'à ce qu'elle ne dégageât plus de vapeurs d'acide chlorhydrique (Réaction neutre au tournesol, absence de vapeurs blanches au contact de l'ammoniac). La liqueur ainsi concentrée, abandonna, par le refroidissement, des cristaux de chlorhydrate formant une masse jaune rougeâtre, de saveur amère. Cette dernière fut dissoute dans l'eau, la solution précipitée par le carbonate de soude et le tout épuisé à l'aide de l'éther.

Le résidu de l'évaporation de la solution éthérée fut repris par l'alcool bouillant et LASSO DE LA VEGA obtint, par le refroidissement de cette liqueur alcoolique, une substance cristalline d'un blanc rougeâtre. Par une nouvelle cristallisation, il obtint enfin des cristaux basiques, presque blancs, rhomboédriques, peu solubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et l'éther, surtout à chaud. LASSO DE LA VEGA désigna cette base sous le nom de BOCCONINE.

La BOCCONINE de LASSO DE LA VEGA formait avec les acides des sels cristallisés d'une belle couleur rouge, solubles dans l'eau. Cet auteur prépara le sulfate et le chlorhydrate de cette base.

Il paraît évident que LASSO DE LA VEGA devait ignorer les travaux de DANA (17), de SCHIEL (98), de WAYNE (119), de RIEGEL (94) et de NASCHOLD (75) parus à cette époque, sans quoi, il eût sans doute remarqué l'analogie de sa BOCCONINE avec la SANGUINARINE, ne fût-ce que par la coloration rouge vif de ses sels. D'ailleurs la même année, ELLIOT, d'après RUSBY (97), en examinant une espèce très voisine du *Bocconia frutescens*, le *Bocconia arborea* y trouva deux alcaloïdes dont l'un, dit-il, était probablement de la SANGUINARINE.

En 1895, BATTANDIER (6) opérant sur un gros pied de *Bocconia frutescens*, parvint à en séparer, au moyen de précipitations, absorptions dans les dissolvants neutres et cristallisations fractionnées, de la FUMARINE, puis des traces d'un alcaloïde rappelant par ses propriétés la CHÉLIDONINE. De cette même plante, il isola également beaucoup de CHÉLÉRYTHRINE et enfin un alcaloïde nouveau donnant avec l'acide sulfurique une coloration rose fleur de pêcher, caractéristique. BATTANDIER nomma cet alcaloïde nouveau BOCCONINE. Celui-ci est assez soluble dans l'eau et la plupart des dissolvants neutres. Dissout dans l'eau, il cristallise ensuite en belles houppes soyeuses, légères, d'un blanc nacré et souvent aussi en croûtes mamelonnées. Le chlorhydrate de BOCCONINE cristallise également en belles houppes soyeuses ; les sels de cette base sont plus

solubles que les sels correspondants de FUMARINE ; mise en présence des réactifs généraux des alcaloïdes, la BOCCONINE donne des colorations presque semblables à celles de la FUMARINE.

BATTANDIER ne put obtenir qu'une trop faible quantité d'alcaloïde pour en faire l'analyse ; il n'indiqua même pas son point de fusion.

En tous cas, il est bien évident que la BOCCONINE de BATTANDIER et celle de LASSO DE LA VEGA, diffèrent complètement.

L'étude chimique du *Bocconia frutescens* est bien incomplète à l'heure actuelle, le seul point intéressant à signaler est la présence dans cette Papavéracée de la CHÉLÉRYTHRINE et de la FUMARINE, alcaloïde qui n'est autre, nous venons de le voir à propos du *Bocconia cordata*, que la PROTOPINE, alcaloïde type de la famille des Papavéracées. Enfin, il est permis de supposer, par suite des travaux de LASSO DE LA VEGA, que la SANGUINARINE existe également dans cette plante ? Mais les seuls produits basiques qu'on en a vraiment isolés sont :

PROTOPINE

Pas d'analyse.

P.F : Pas déterminé.

CHÉLÉRYTHRINE

—

—

PHARMACOLOGIE. — Le *Bocconia frutescens* figure dans la pharmacopée de la République Argentine ; son rhizome est utilisé pour la préparation d'un extrait fluide.

BOCCONIA ARBOREA, WATTSON.

CARACTERES BOTANIQUES (1). — Arbre 4 à 8 m. haut. Tronc quelquefois 60 cm. diam. Ecorce profondément sillonnée, crevassée; rameaux plus jeunes et panicules tomenteux à la base. Feuilles glabres en dessus et en dessous mais à nervures tomenteuses, couleur de rouille, dans l'ensemble, ovales ou lancéolés ovales, 10 à 45 cm long. profondément pinnatifides. Panicules grêles, 20 à 35 cm long. Sépales 2, largement oblongs-aigus; pétales 0; étamines 8-16; style égalant les stigmates ou plus grand; stigmates 2. Fruit, capsule dressée, 5-7 mm de long, style 5-7 mm long terminant la capsule. Graine 1, fixée par la base, enveloppée dans une pulpe rouge et molle. Latex jaune orange, abondant dans toutes les parties de la plante.

ORIGINE ET AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — Montagnes sèches de l'Amérique centrale.

ALCALOÏDES

Seul ELLIOT (25), en 1890, parvint à isoler du *Bocconia arborea* deux alcaloïdes dont l'un lui parut être identique à la SANGUINARINE.

PHARMACOLOGIE. — Le *Bocconia arborea* n'a reçu aucune application thérapeutique.

(1) D'après ENGLER, Pflanzen familien 1909. T. IV. 104, page 219.

GLAUCIUM LUTEUM, scop.

CARACTERES BOTANQUES (1). — Plante bisannuelle, glabre ou hérissée à la base. Tige 30-60 cm. haut, robuste, rameuse. Feuilles glauques, épaisses, lyrées-pennatifides, à lobes incisés-dentés ; les supérieures embrassantes. Pédoncules glabres. Fleurs très grandes, jaune d'or ; sépales 2 caducs plus ou moins velus ; pétales 4, roulés régulièrement dans le bouton ; étamines nombreuses, libres entre elles ; style très court, stigmates 2, en tête connivents, terminés sur le côté par une corne. Fruit, capsule allongée en silique linéaire cylindrique, 20 cm. long, à deux loges séparées par une fausse cloison spongieuse, s'ouvrant du sommet à la base en 2 valves. Graines sur un rang, nombreuses, noires, restant enchâssées dans la fausse cloison.

La plante renferme dans toutes ses parties un latex orangé.

ORIGINE et AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — Europe méridionale et centrale, Afrique et Amérique septentrionales, Asie occidentale. Cette plante se plaît dans les terrains pierreux, siliceux ou calcaires, facilement perméables à l'air ; en France, on la rencontre dans le midi, le centre, l'ouest et jusque dans le Pas-de-Calais ; elle est très rare dans l'est.

ALCALOÏDES

GODEFROY (57), le premier, en 1824, alors qu'il cherchait à isoler les principes actifs du *Chelidonium majus*, fit en même temps quelques recherches sur le contenu du *Glaucium luteum*. Ne disposant malheureusement que d'une très petite quantité de cette plante, ses recherches furent assez limitées. Il se borna à traiter par l'ammoniaque, une liqueur qu'il avait obtenue en épuisant par l'eau les tiges, les feuilles, les fleurs et les capsules de cette plante. Il recueillit ainsi un précipité presque identique à celui qu'il avait obtenu dans les mêmes conditions, avec le *Chelidonium majus*, mais moins abondant. Ce précipité, comme celui du *Chelidonium majus*, était, en partie, soluble dans l'alcool ; il donnait avec l'acide sulfurique la même réaction. Les recherches de GODEFROY ne purent s'étendre au delà de ces deux constatations.

Ce sujet fut repris, en 1839, par PROBST (90) qui étudia la com-

(1) D'après COSTE. Flore descriptive et illustrée de la France 1901. T. 1., page 62.

position chimique du *Glaucium luteum*, et examina séparément les parties aériennes et la racine.

Le premier alcaloïde qu'il trouva, en opérant sur les parties aériennes d'une plante âgée d'un an, fut nommé par lui : GLAUCINE. Il ne parvint pas à l'isoler de la racine.

Ayant pilé au mortier, en présence d'acide acétique, les tiges et les feuilles du *Glaucium luteum*, PROBST en exprima un extrait liquide qu'il fit chauffer, afin d'en séparer les matières albuminoïdes. Après refroidissement, le liquide filtré fut mélangé avec un excès d'acétate de plomb, filtré de nouveau et l'excès de plomb contenu dans le filtratum, précipité par l'hydrogène sulfuré. La liqueur, débarrassée par filtration du sulfure de plomb formé, fut alors traitée par une décoction de chêne. Il se produisit un précipité que PROBST lava, pressa légèrement et, pendant qu'il était encore un peu humide, traita, jusqu'à épuisement, par un mélange de chaux hydratée et d'alcool maintenu à une température modérée. Après avoir fait passer dans la liqueur alcoolique un courant d'anhydride carbonique, afin de la débarrasser de la chaux en excès, l'auteur évapora à sec le liquide filtré ; il lava le résidu avec un peu d'eau et obtint ainsi un alcaloïde assez blanc qu'il fit dissoudre dans l'eau chaude. Par évaporation spontanée, la GLAUCINE se déposa dans la solution, en croûtes blanches, écailleuses, formées de petits cristaux brillants comme de la nacre, se recouvrant à l'air et surtout à la lumière d'une pellicule brune rougeâtre.

La GLAUCINE jouissait de propriétés spéciales. Traitée par l'éther, elle se rassemblait en une masse visqueuse, gluante, offrant l'aspect de la térébenthine ; par la suite, cette masse blanchissait peu à peu et se laissait alors étirer en longs filaments soyeux, devenant cassants au bout d'un certain temps. Une solution de sel quelconque de GLAUCINE traitée par l'ammoniaque connaît un précipité blanc caséeux qui se rassemblait aussitôt et se laissait aussi étirer en filaments qui devenaient cassants par la suite. Nous verrons plus tard, que cette particularité n'était due qu'à des impuretés.

La GLAUCINE de PROBST fondait au-dessous de 100° en un liquide huileux, soluble dans l'eau chaude, l'éther et l'alcool. Elle formait des sels neutres, blancs, de saveur brûlante, précipitables par la noix de galle ; en chauffant cette GLAUCINE avec un excès d'acide sulfurique, il se formait une coloration d'un bleu indigo et le liquide ainsi coloré devenait rouge foncé par addition d'eau, coloration qui repassait au bleu indigo par addition d'ammoniaque ; par évaporation, il restait une matière bleue virant au rouge par les acides et au bleu par les alcalis.

PROBST prépara le chlorhydrate et le sulfate de cette base impure, mais sans en faire l'analyse. Le chlorhydrate fut obtenu en dissolvant la GLAUCINE impure dans l'acide chlorhydrique ; par refroidissement, il se forma une masse de consistance butireuse qui, examinée à la loupe, paraissait exclusivement formée de petites aiguilles fines, baignant dans un liquide rouge sale, caractéristique. Pour se débarrasser de ce liquide, l'auteur enferma la masse entière dans une toile qui absorba le colorant rouge. Il purifia ensuite le chlorhydrate par dissolutions et cristallisations répétées dans l'alcool.

PROBST, en opérant sur les racines du *Glaucium luteum*, parvint à en isoler de la « CHÉLÉRYTHRINE » (1). (En réalité, ce qu'il appelait CHÉLÉRYTHRINE, n'était qu'un mélange de cette base, de SANGUINARINE, etc... comme nous le verrons plus loin). Il ne put pas découvrir la CHÉLÉRYTHRINE dans les parties aériennes de la plante. Il isola cette base en opérant sur des racines âgées d'un an ou deux. Pour cela, il les fit sécher, les pulvérisa et les épuisa ensuite avec de l'eau additionnée d'acide acétique. L'extrait acétique, après avoir été filtré, fut alcalinisé par l'ammoniaque et abandonna un précipité que PROBST lava à l'eau et fit sécher à une température modérée. La masse sèche fut ensuite pulvérisée, épuisée par l'éther et la liqueur éthérée, abandonnée à l'évaporation. L'auteur recueillit de la sorte, une masse visqueuse, presque blanche, qu'il reprit par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique en ayant soin de n'employer de cette manière que la quantité strictement nécessaire pour dissoudre le tout. Il évapora à sec la solution de chlorhydrate ainsi obtenue afin d'en chasser l'excès d'acide ; il lava ensuite le résidu avec de l'éther, pour le débarrasser de la chlorophylle et le fit enfin dissoudre dans un peu d'eau. En ajoutant à cette nouvelle solution un égal volume d'acide chlorhydrique pur, le chlorhydrate précipita de nouveau. Il fut recueilli, placé sur un filtre et lavé à l'eau, aussi lentement que possible. Dès qu'il n'y eut plus d'acide chlorhydrique libre, le chlorhydrate fut redissout par l'eau et la solution, par évaporation spontanée, fournit à PROBST du chlorhydrate de « CHÉLÉRYTHRINE » (1) en belles aiguilles jaunes rougeâtres, enchevêtrées. Il les fit dissoudre dans l'eau, alcalinisa la solution par l'ammoniaque et obtint aussitôt un précipité qu'il fit absorber par de l'éther, au moyen d'agitations répétées. Les solutions éthérées réunies abandonnèrent bientôt la « CHÉLÉRYTHRINE » (1) en cristaux blancs, réfringents, semblables à ceux qu'il avait déjà retirés du *Chelidonium majus*.

(1) Voir note, page 87.

D'après lui, cette « CHÉLÉRYTHRINE » était analogue à la « SANGUINARINE » (1) découverte par DANA dans le *Sanguinaria canadensis*.

Indépendamment de la GLAUCINE, PROBST découvrit encore dans la racine du *Glaucium luteum* un alcaloïde blanc qu'il nomma GLAUCOPICRINE, mais sans pouvoir préciser s'il avait obtenu là un nouvel alcaloïde ou un mélange de bases. La GLAUCOPICRINE, telle que la découvrit PROBST, formait une masse blanche, granulée, cristalline, soluble dans l'éther. Elle possédait un goût amer, très prononcé ; chauffée avec de l'acide sulfurique, elle donnait une coloration vert pré foncé, caractéristique.

En 1892, BATTANDIER (5), après avoir constaté qu'il était à peu près impossible de préparer des sels purs de GLAUCINE en opérant selon le procédé de PROBST, imagina la méthode suivante d'isolement. L'extract préparé avec des feuilles de *Glaucium luteum* ayant été additionné d'ammoniaque, il épuisa par l'éther de pétrole le précipité formé ; il reprit par l'acide acétique dilué, la solution éthérée ainsi obtenue et enfin, précipita de nouveau la solution acétique en y ajoutant un excès d'ammoniaque. La GLAUCINE se rassembla aussitôt en une masse blanche, caséuse qui se laissa, par la suite, étirer en longs filaments soyeux. En faisant dissoudre ces derniers dans l'acool à 95° et en saturant la solution alcoolique avec de l'acide bromhydrique, BATTANDIER obtint immédiatement du bromhydrate de GLAUCINE cristallisé, alors que les produits bruns provenant de l'altération de la GLAUCINE restèrent en solution. Par une nouvelle cristallisation dans l'alcool, il parvint à obtenir de belles aiguilles prismatiques, rosées, très solubles dans l'eau. Enfin, en utilisant la GLAUCINE récemment préparée, il réussit à recueillir du bromhydrate en cristaux incolores dont il put isoler de la GLAUCINE pure.

La GLAUCINE pure et ses sels donnent avec l'acide sulfurique concentré une coloration bleu ciel caractéristique, alors que la coloration produite avec la GLAUCINE impure est indigo.

BATTANDIER, d'accord en cela avec PROBST, ne trouva la GLAUCINE que dans les parties aériennes du *Glaucium luteum*.

Quelques années plus tard, en 1898, WINTGEN (122), ayant à sa disposition une petite quantité de *Glaucium luteum*, fit, sur les conseils de SCHMIDT, quelques recherches sur cette plante. Il se proposa d'établir l'analogie de la CHELIDONIUM-CHÉLÉRYTHRINE et de la CHÉLÉRYTHRINE que PROBST avait isolé des racines du *Glaucium luteum*.

Dans ce but, il épuisa les parties aériennes de la plante avec de l'eau chargée d'acide sulfurique, ajouta à l'extract obtenu de l'acé-

(1) Voir note (1) page 38.

tate de plomb pour le débarrasser de l'excès d'acide sulfurique, satura ensuite d'hydrogène sulfuré, décanta, concentra au bain-marie, et filtra après refroidissement, alcalinisant finalement le filtratum par l'ammoniaque. N'ayant pu retirer aucune base, ni sel cristallisable du précipité formé dans ces conditions, il soumit la partie surnageante filtrée à de nombreuses agitations avec du chloroforme, il réunit les liqueurs chloroformiques, les évapora et recueillit ainsi une masse résinoïde qu'il reprit par l'alcool.

Quelques jours après, il se forma dans la solution alcoolique une croûte cristalline. WINTGEN s'en empara, la fit dissoudre dans l'éther acétique et abandonna la solution à l'évaporation spontanée. Il se forma ainsi des cristaux bien formés, les uns faiblement colorés en jaune, très réfringents, transparents, les autres opaques, rassemblés en mamelons présentant en leur milieu une légère dépression. Après plusieurs cristallisations, tous ces cristaux fondirent à 206-207°. Le point de fusion et les deux formes cristallines rappelaient bien les caractères de la PROTOPINE de SELLE et de KENIG. Pour en avoir la certitude, WINTGEN exécuta les réactions colorées de cet alcaloïde. Elles étaient semblables à celles données par SELLE (voir page 98). Il les compara à celles que présentait une PROTOPINE extraite par lui du *Chelidonium majus*. Toutes concordaient encore et l'auteur conclut à l'existence d'une GLAUCIUM-PROTOPINE. Malheureusement, la faible quantité dont il disposait ne lui permit pas de faire l'analyse de ce produit et d'en préparer quelques sels.

Faute de matière première, il ne put pas non plus isoler la GLAUCINE trouvée par PROBST et BATTANDIER dans les parties aériennes du *Glaucium luteum*.

Jusqu'à cette époque, par conséquent, aucune analyse sur la composition des bases du *Glaucium luteum* ou de leurs sels, n'avait été exécutée et les données rapportées par les différents auteurs qui s'étaient occupés des alcaloïdes de cette plante étaient purement qualitatives.

Les premiers travaux analytiques exécutés dans ce sens, sont ceux de FISCHER (28) qui, en 1901, opéra sur une très grande quantité de plante récoltée au commencement de la floraison. Se reportant aux travaux de PROBST qui avait retiré de la racine du *Glaucium luteum* des alcaloïdes absolument différents de ceux qu'il avait trouvés dans les parties aériennes, FISCHER traita séparément chacune des parties de la plante.

Il épuisa d'abord les feuilles, les tiges et les fleurs à l'aide d'eau acidulée avec de l'acide acétique et précipita par l'ammoniaque la liqueur ainsi obtenue. Le précipité ne contenant pas d'alcaloïde, le liquide surnageant fut légèrement acidulé par l'acide acétique,

concentré au bain-marie, en consistance de sirop clair, et alcalinisé par l'ammoniaque. Il se forma un précipité (N) qui fut recueilli sur une étamine (filtratum A), lavé à l'eau et traité par l'acide chlorhydrique dilué. Il se produisit alors un précipité blanc granuleux, soluble à chaud dans l'eau et dont la solution filtrée abandonna de nouveau, par le refroidissement, le sel dissout qui se sépara sous forme d'une bouillie cristalline (B). Cette dernière fut recueillie, lavée à l'eau froide, dissoute dans l'eau chaude, la solution précipitée par l'ammoniaque, puis agitée avec du chloroforme. Après avoir évaporé complètement le dissolvant, il resta un résidu que PROBST reprit par l'éther acétique. La solution soumise à l'évaporation spontanée donna de beaux cristaux rhomboédriques, fusibles à 115°, légèrement solubles dans l'eau. Chauffés dans ce dernier liquide, ils formèrent des gouttes huileuses qui disparurent par addition d'acide chlorhydrique, en produisant une solution d'un rouge foncé, analogue à celle que produit le chlorhydrate de GLAUCINE impur. Traité par la soude, ce liquide rouge fournit un précipité cailléboté qui se rassembla au bout de quelque temps en une masse gluante. Ces caractères, ainsi que le point de fusion peu élevé, firent songer à FISCHER à l'identité possible de ce produit avec la GLAUCINE impure décrite par PROBST.

Le filtratum de (B) alcalinisé par l'ammoniaque fournit un précipité brun (C) qui fut rassemblé, séché et épuisé par le chloroforme. La partie insoluble dans ce dissolvant ne contenait plus d'alcaloïde et fut rejetée. Les liqueurs chloroformiques, après évaporation du dissolvant, fournirent un résidu que FISCHER traita par l'eau additionnée d'acide chlorhydrique et la solution fut divisée en deux parties : l'une (Ca) acide, l'autre (Cb) qui fut alcalinisée par l'ammoniaque. Chacune d'elles fut agitée successivement avec du chloroforme et les deux résidus chloroformiques dissouts séparément dans l'alcool.

Le filtratum de (C) fut lui aussi, agité avec du chloroforme et le résidu, après évaporation du dissolvant, traité exactement comme le précipité (C), fournissant ainsi deux autres liqueurs alcooliques : (Da) et (Db), la première acide ; la seconde alcaline.

Des liqueurs alcalines (Cb) et (Db) FISCHER obtint bientôt des cristaux fortement colorés qui, par leur point de fusion, leur forme cristalline et leurs caractères de solubilité, rappelaient la PROTOPINE.

De (Ca) et (Da) il sépara des aiguilles blanches, soyeuses, solubles dans l'eau, précipitables par l'azotate d'argent ainsi que par la soude, réactions indiquant nettement la présence d'un chlorhydrate d'alcaloïde. FISCHER débarrassa ces aiguilles blanches des matières résineuses qu'elles contenaient en les lavant sur un filtre avec de

l'acétone. Ceci fait, il les fit dissoudre dans l'eau et additionna la solution aqueuse avec de l'acide chlorhydrique. Tout aussitôt, il se sépara un chlorhydrate en aiguilles blanches, groupées en paquets, puis ces aiguilles furent redissoutes dans l'eau. La solution ayant été alcalinisée par un excès de soude, la base libre se sépara sous forme d'un précipité blanc caséux dont la majeure partie s'aggloméra en une masse poisseuse, rougeâtre et dont l'autre partie, consistant en gouttelettes huileuses, demeura en suspension dans l'eau. Pour réaliser la précipitation complète de l'alcaloïde, il fallait employer une base minérale beaucoup plus forte que la soude, aussi l'auteur essayait-il l'action d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potasse. Il obtint de cette façon la précipitation complète de l'alcaloïde qu'il fit absorber par de l'éther.

Cet alcaloïde était encore de la GLAUCINE impure, semblable à celle isolée de la bouillie cristalline (B).

Après cela, le filtratum (A) fut agité avec du chloroforme et le résidu chloroformique fortement coloré, fut traité par l'acide chlorhydrique très dilué. La solution fut ensuite filtrée, additionnée d'un excès d'ammoniaque et, enfin, agitée avec de l'éther qui absorba le précipité qui s'était formé. L'éther fut ensuite distillé, le résidu de l'évaporation repris par l'éther acétique et la nouvelle solution abandonnée à l'évaporation spontanée. Il se forma peu à peu des cristaux presque incolores, fondant à 205° et donnant avec l'acide sulfurique concentré une coloration nettement violette. Par recristallisation dans un mélange d'alcool et de chloroforme, FISCHER obtint des prismes et des produits mamelonnés caractéristiques de PROTOPINE. Par la suite, l'éther acétique surnageant donna encore de la PROTOPINE mélangée, cette fois, à quelques cristaux fondant à 115°. Mais comme ces derniers étaient beaucoup plus solubles dans l'éther acétique que les premiers, l'auteur, à l'aide de cristallisations fractionnées, put séparer les dernières traces de PROTOPINE. A la fin des opérations, le résidu de la masse cristalline n'était plus que de la GLAUCINE impure.

Ayant rassemblé toute la GLAUCINE impure qu'il avait successivement isolée, FISCHER la fit dissoudre dans de l'eau contenant une très faible proportion d'acide chlorhydrique. Il obtint ainsi une liqueur brunâtre qu'il alcalinisa très fortement avec de la soude et agita ensuite avec de l'éther. En opérant de cette manière, il eut une solution éthérée à peine colorée en jaune. Après l'avoir réduite en consistance de sirop clair, il l'abandonna à l'évaporation lente dans un ballon à long col. Dans ces conditions, il se déposa de gros cristaux bien formés, faiblement colorés en brun. A la suite d'une nouvelle

cristallisation dans l'éther, ils devinrent presque incolores, fusibles à 119-120° et formèrent des plaques et des prismes transparents très réfringents, atteignant jusqu'à un et deux centimètres de long. Ces cristaux étaient formés par de la GLAUCINE pure.

FISCHER, en opérant exactement comme nous venons de l'indiquer ci-dessus, retira encore de la PROTOPINE et de la GLAUCINE du précipité (N) du début.

Voici maintenant la méthode spéciale que suivit cet auteur pour rechercher les alcaloïdes contenus dans les racines du *Glaucium luteum*. Il prépara tout d'abord un extrait aqueux acide qu'il concentra au bain-marie, filtra après refroidissement et additionna d'ammoniaque. Il recueillit ainsi un précipité (F) qui après avoir été lavé à l'eau et traité par l'acide chlorhydrique cristallisa en partie. La masse cristalline fut dissoute dans l'eau chaude, précipitée par l'ammoniaque et le précipité (G) séché et agité avec du chloroforme, jusqu'à épuisement. Le résidu amorphe provenant de l'évaporation de la liqueur chloroformique fut repris par l'alcool et la solution alcoolique abandonna bientôt des cristaux de PROTOPINE que FISCHER recueillit. La liqueur surnageante ayant été évaporée à sec, il traita le résidu par l'acide acétique dilué, afin de le débarrasser des résines insolubles. La solution acide, après avoir été filtrée, fut ensuite alcalinisée par la soude et agitée avec de l'éther ; la solution éthérée fut séparée, puis évaporée à sec et le résidu de l'évaporation repris par un mélange d'alcool et de chloroforme. Ce dernier abandonna peu à peu une nouvelle et abondante quantité de PROTOPINE.

FISCHER reprit ensuite le filtratum de (F) qu'il agita avec du chloroforme. Il fit évaporer la solution chloroformique et obtint ainsi un résidu en grande partie cristallin. La partie cristalline de ce résidu était presque insoluble dans l'alcool ; FISCHER le lava donc avec ce liquide pour le débarrasser des matières colorantes solubles. La solution alcoolique abandonna également quelques cristaux de PROTOPINE. Quant à la masse cristalline, elle fut dissoute dans un mélange de chloroforme et d'alcool. Par évaporation de cette solution, il se sépara de gros cristaux presque incolores, fondant à 206° et donnant avec l'acide sulfurique la coloration violette caractéristique de la PROTOPINE. Enfin, après plusieurs cristallisations, ces cristaux se décolorent complètement et fondirent alors à 206-207°.

Du filtratum de (G), FISCHER put encore, après agitation avec du chloroforme, évaporation de la solution chloroformique, reprise du résidu par l'acide acétique dilué, précipitation par la soude de la solution acide obtenue et agitation du précipité avec de l'éther, isoler une petite quantité de PROTOPINE. Mais, malgré de nombreuses

agitations avec du chloroforme, FISCHER ne put recueillir les dernières traces des alcaloïdes que contenait cette solution. Celle-ci, en effet, précipitait toujours par l'iodure double de potassium et de mercure. Toutefois, après avoir précipité les bases par ce réactif, décomposé le précipité formé par l'hydrogène sulfuré, et agité le filtratum avec du chloroforme alcalinisé, FISCHER ne parvint à recueillir aucune base cristallisée.

D'autre part, il examina par ce même procédé, toutes les liqueurs mères et fut très surpris de ne pas pouvoir trouver la CHÉLÉRYTHRINE dont la présence dans le *Glaucium luteum* avait déjà été signalée par PROBST. Il supposa que cet alcaloïde avait pu se perdre lors de la décomposition par l'hydrogène sulfuré et, afin d'être fixé sur ce point, il traita tout spécialement quelques plantes fraîches, pensant y retrouver cette base.

Il épuisa donc par l'alcool, des racines fraîches de *Glaucium luteum* et traita l'extrait obtenu en opérant exactement comme il avait fait pour celui de l'*Eschscholtzia californica* (voir page 125). Cette fois encore, il obtint trois sortes de cristaux : les premiers incolores, les seconds jaunes et les troisièmes rouges. La présence, dans le *Glaucium luteum*, de la CHÉLÉRYTHRINE et de la SANGUINARINE lui parut donc très vraisemblable.

Par contre, FISCHER, malgré les plus grands soins, ne put, dans aucune des liqueurs mères, aussi bien dans celles provenant de l'épuisement des parties aériennes que dans celles des racines, trouver la moindre trace d'HOMOCHÉLIDONINE.

La GLAUCINE pure, obtenue par FISCHER, est légèrement soluble dans l'eau froide ; elle se dissout plus facilement dans l'eau chaude. Elle est peu soluble dans le benzol, un peu soluble dans l'éther et très soluble dans l'alcool, l'éther acétique, l'acétone et le chloroforme. Elle forme avec les acides des sels solubles dans l'eau et dans l'alcool. Ces sels, ainsi que l'alcaloïde libre, sont assez stables à la lumière diffuse lorsqu'ils sont purs, mais ils se colorent bientôt en rouge brun lorsqu'ils ont été préparés avec de la GLAUCINE impure et surtout, s'ils sont en solution. La même coloration se produit sous l'influence d'une oxydation. La GLAUCINE et ses sels doivent être conservés dans des flacons bien fermés et maintenus à l'abri de la lumière.

La GLAUCINE est insipide alors que ses sels sont, au contraire, amers.

En présence des réactifs généraux des alcaloïdes, la GLAUCINE présente les réactions caractéristiques suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré : A froid, très faible coloration jaune, devenant peu à peu bleu ciel tendre. En

	chauffant à 100°, la coloration devient plus foncée, bientôt bleu intense et enfin violet sale.
ACIDE AZOTIQUE (D : 1,34) :	En premier lieu, coloration verte passagère, devenant aussitôt rouge brun.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration bleu clair, passant rapidement au beau bleu indigo, puis virant des bords des liquides en contact au centre, et, peu à peu, au violet. Après une demi-heure, seule une petite place bleue reste visible au centre. Ensuite, la coloration passe au brun, en commençant par les bords et en gagnant peu à peu le centre; après quatre heures, elle est olive, et après douze heures, la masse entière est brune.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration bleu bluet clair passant une demi-heure après, des bords des liquides en contact au centre, au violet rose clair et, après quelques heures, au rouge brun sale avec des stries violettes.
REACTIF DE MANDELIN :	Coloration d'abord vert clair, puis foncé, ensuite bleue et plus tard, vert sale; après 15 minutes, la coloration passe, des bords des liquides en contact au centre, au violet; après une demi-heure elle devient totalement violette puis elle vire encore, en commençant par les bords, au brun. Enfin, après quatre heures, rouge brun.

La GLAUCINE ne contient pas d'eau de cristallisation, mais à la température de 100° elle se colore légèrement en bleu. C'est pourquoi, FISCHER dut faire sécher, sous un dessiccateur et dans le vide, l'alcaloïde destiné à l'analyse élémentaire.

La GLAUCINE desséchée de cette façon lui donna les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :					
	I	II	III	IV	V	VI
C	70,91%	70,78%	70,82%	71,12%	71,12%	70,99%
H	7,46 -	7,22 -	7,19 -	—	—	7,10 -
N	—	—	—	3,94	3,92	—

Calculé pour :



70,99%

7,05 -

3,94 -

Afin de vérifier l'exactitude de la formule $\text{C}^{24}\text{H}^{25}\text{NO}^4$ qu'il venait d'établir pour la GLAUCINE, l'auteur analysa ensuite son chlorhydrate qu'il prépara et obtint cristallisé par le refroidisse-

ment d'une solution de ce sel dans un mélange d'alcool chaud et d'éther acétique.

Chauffé à 100°, le chlorhydrate de GLAUCINE cristallisé abandonna les proportions suivantes d'eau de cristallisation :

	Chiffres trouvés :		Calculé pour :
	I	II	$C^{21}H^{25}NO^4, HCl + 3H^2O$
H^2O	11,60%	11,40 %	11,02%

Le sel ainsi desséché fournit ensuite les résultats analytiques suivants :

	Chiffres trouvés :		Calculé pour :
	I	II	$C^{21}H^{25}NO^4, HCl$
HCl	9,06 %	9 01 %	9,19 %

FISCHER prépara également le bromhydrate de GLAUCINE qu'il obtint cristallisé. Ce sel est anhydre, il donna à l'analyse les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :		Calculé pour :
	I	II	$C^{21}H^{25}NO^4, HBr$
HBr	18,49 %	18,49 %	18,58 %

Une analyse élémentaire du bromhydrate de GLAUCINE, donna les chiffres suivants :

	Chiffres trouvés :		Calculé pour :
	I		$C^{21}H^{25}NO^4, HBr$
C	57,51 %		57,79 %
H	6,02 -		5,96 -

Comme il est facile de s'en rendre compte, tous ces chiffres concordent entre eux. FISCHER, à la suite de ces différentes analyses, considéra donc sa formule $C^{21}H^{25}NO^4$ comme exacte.

Nous avons vu, au cours de l'analyse des travaux de FISCHER, qu'il avait isolé de la PROTOPINE de toutes les parties du *Glaucium luteum*. Cette PROTOPINE, comme celle qu'il avait retirée antérieurement du *Sanguinaria canadensis* et de l'*Eschscholtzia californica*, fondait à 206-207°, mais pour plus de sûreté, il effectua son analyse élémentaire. Son poids resta invariable à 100° et le produit desséché à cette température, lui donna les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :			Calculé pour :
	I	II	III	$C^{20}H^{19}NO^5$
C	67,87 %	68,14 %	—	67,98 %
H	5,71 -	5,65 -	—	5,38 -
N	—	—	3,93 %	3,96 -

L'analyse confirmait donc l'identité de la GLAUCIUM-PROTOPINE avec les PROTOPINES isolées des autres Papavéracées.

En résumé, les résultats des travaux des auteurs qui se sont occupés du contenu chimique du *Glaucium luteum*, concordent tous entre eux et sont les suivants :

Alcaloïdes isolés :

1°. — Des parties aériennes :

GLAUCINE	$C^{24}H^{25}NO^4$	P. F : 119-120°
PROTOPINE	$C^{20}H^{19}NO^5$	- 206-207°

2°. — Des racines :

PROTOPINE	$C^{20}H^{19}NO^5$	P. F : 206-207°
CHÉLÉRYTHRINE	Existe vraisemblablement, mais pas complètement isolée.	
SANGUINARINE	Id.	

La GLAUCINE a longtemps été considérée comme un alcaloïde spécial, propre au *Glaucium luteum* et n'existant dans aucune autre Papavéracée. On a signalé depuis peu sa présence dans le *Corydalis cava*, plante appartenant à la famille des Fumariacées, toute voisine des Papavéracées. Cette découverte est toute récente, elle a été faite par GADAMER (32), en 1911.

Avant de terminer, nous croyons utile de rappeler qu'il serait peut-être intéressant, en opérant sur de très grandes quantités de *Glaucium luteum*, de chercher à en isoler le ou les alcaloïdes que FISCHER parvint à précipiter par l'iodure de potassium et de mercure dans le filtratum de (G) débarrassé de la PROTOPINE, et qu'il ne put pas arriver à séparer.

PHARMACOLOGIE. — Il n'existe à notre connaissance qu'une seule communication sur l'utilisation thérapeutique du *Glaucium luteum*, c'est celle du Docteur MARPMANN (64) qui, en 1900, préconisa son emploi, sous forme d'extrait, pour combattre le diabète.

Le *Glaucium luteum* ne figure dans aucune pharmacopée.

GLAUCIUM CORNICULATUM, CURT.

CARACTERES BOTANQUES (1). — Plante annuelle, velue, hérissée. Tige 20-50 cm haut, dressée, rameuse, plus ou moins poilue. Feuilles glauques profondément pennatifides, à lobes irrégulièrement dentés; les radicales et les caulinaires inférieures pétiolées, les supérieures embrassantes. Pédoncules courts, poilus. Fleurs presque moitié moins grandes que dans l'espèce précédente; sépales 2, caducs; pétales 4, roulés régulièrement dans le bouton floral, rouges ou orangés, maculés de pourpre à la base; étamines nombreuses; style distinct, court; stigmates 2, connivents, terminés en tête par une corne. Fruit, capsule allongée, droite, hérissée, scabre, s'ouvrant du sommet à la base en deux valves.

Latex orangé dans toutes les parties de la plante.

ORIGINE et AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — Champs et co-teaux de la région méditerranéenne, Provence, Languedoc, Roussillon, remonte dans la Drôme, l'Ardèche et la Limagne d'Auvergne. Europe centrale et méridionale; Asie occidentale; Afrique septentrionale.

ALCALOÏDES

Le *Glaucium corniculatum* (Variété *phoeniceum*) à fleurs ponceau fut examiné au point de vue de son contenu chimique par BATTANDIER (5), en 1892, époque à laquelle il étudiait également celui du *Glaucium luteum*, comme nous venons de le voir. Cet auteur y trouva de la FUMARINE qu'il caractérisa par la coloration violette qu'elle donne avec l'acide sulfurique, puis en préparant son chloroplatinate et enfin en essayant son action sur les dissolvants neutres. La FUMARINE existait donc dans les deux espèces ci-dessus nommées. Nous avons déjà vu, en traitant le *Bocconia cordata* et nous verrons plus loin, que la FUMARINE, ainsi que le dit SCHMIDT (105), n'est autre que la PROTOPINE.

ANTONIO ALZALE (1), en 1899, étudia le contenu alcaloïdique des parties aériennes des *Glaucium luteum* et *corniculatum* et en isola également la FUMARINE déjà trouvée par BATTANDIER.

En 1900, MARPMANN (64), dans le but d'établir quelle est l'épo-

(1). — Description d'après G. ROUY. Flore de la France 1893. T I; page 164.

que la plus favorable pour la récolte des *Glaucium luteum* et *corniculatum*, fit toute une série de dosages des alcaloïdes totaux contenus dans ces deux espèces. Il constata que ces plantes contenaient le maximum d'alcaloïdes au début de la floraison.

Jusqu'ici, par conséquent, le seul alcaloïde que l'on ait isolé du *Glaucium corniculatum* est : la PROTOPINE, alcaloïde type des Papavéracées. Ajoutons qu'au cours des travaux exécutés sur cette plante, la PROTOPINE isolée n'a été identifiée que par quelques réactions colorées et quelques propriétés physiques; ni son point de fusion, ni sa composition chimique ne furent établis.

PHARMACOLOGIE. — Le *Glaucium corniculatum* n'a pas encore été employé comme drogue médicamenteuse.

CHELIDONIUM MAJUS, L.

(Chélidoine ; Eclaire ; Herbe aux verrues)

CARACTERES BOTANQUES (1). — Plante vivace; Tiges 40-80 cm, dressées, rameuses, velues, fragiles. Feuilles alternes, à 5-7 segments ovales, incisés-lobés, glauques en dessous. Fleurs petites, rassemblées au sommet d'un pédoncule commun, presque en ombelles; sépales 2, jaunâtres, caducs; pétales 4, jaune d'or caducs également, roulés régulièrement dans le bouton; étamines nombreuses; ovaire uniloculaire; style court; stigmates 2, obliques. Fruit, capsule linéaire, 3-4 cm, glabre, à 2 valves s'ouvrant de bas en haut. Graines sur 2 rangs, noires, portant une petite arille en forme de crête arquée.

Toutes les parties de la plante sont gorgées d'un latex jaune foncé, amer, âcre et caustique qui s'écoule à la moindre incision.

ORIGINE et AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — Vieux murs, haies, décombres, dans toute la France et l'Europe, l'Asie, l'Afrique et l'Amérique septentrionale.

ALCALOÏDES

Les premières recherches sur le contenu chimique du *Chelidonium majus* furent faites par GODEFROY (37), en 1824. Cet auteur épuisa par l'eau froide la plante sèche, pilée, puis il traita la liqueur obtenue par l'ammoniaque. Il se produisit ainsi un précipité brun qu'il épuisa par l'alcool. En évaporant ce liquide, il obtint des petits cristaux grenus, très amers, solubles dans l'acide sulfurique dilué en donnant une solution de couleur orange, très prononcée, plus intense que la couleur des cristaux ne pouvait le laisser supposer. Il s'agissait là, sans doute, comme nous le verrons par la suite, d'un mélange de bases formé de CHÉLIDONINE, de CHÉLÉRYTHRINE, de SANGUINARINE, etc...

Lors d'un second essai, GODEFROY opéra différemment. Il fit bouillir dans l'eau la Chélidoine sèche et traita ensuite la décoction par la chaux éteinte. Il observa alors la formation d'un précipité floconneux qu'il parvint à faire dissoudre dans l'alcool. La liqueur

(1). — Description d'après COSTE. Flore descriptive et illustrée de la France 1901. T. 1, page 63.

incolore abandonna, par évaporation lente, des cristaux basiques qui se colorèrent à l'air.

GODEFROY reprit ensuite le précipité qu'il avait épuisé par l'alcool et le traita par l'acide chlorhydrique. Il filtra la solution et la précipita ensuite par l'ammoniaque. Le précipité fut redissout dans l'acide chlorhydrique très dilué et la solution ainsi préparée décolorée au noir animal. En alcalinisant la liqueur décolorée, il recueillit un précipité qu'il parvint, après de nombreux lavages et grâce à l'emploi de dissolvants appropriés, à obtenir en cristaux blancs, dépourvus d'amertume.

GODEFROY démontra donc l'existence de deux bases différentes dans le *Chelidonium majus*.

Un peu plus tard, en 1826, L. MEIER (68) ne réussit pas à extraire un seul alcaloïde du *Chelidonium majus*. Nous devons ajouter que cet auteur opéra sur les feuilles et sur une quantité absolument insuffisante pour pouvoir isoler des alcaloïdes de cette plante.

A la suite des recherches de L. MEIER, il régna une certaine indécision : le *Chelidonium majus*, comme le prétendait GODEFROY, contenait-il, oui ou non, des alcaloïdes ?

La question resta en suspens jusqu'en 1838. A cette époque, POLEX (89) entreprit des recherches dans ce sens. Il fut assez heureux, après avoir opéré sur de grandes quantités de *Chelidonium majus*, d'en isoler deux alcaloïdes, confirmant ainsi les résultats obtenus par GODEFROY.

POLEX donna à la première des bases qu'il trouva le nom de CHÉLIDONINE et nomma la seconde « PYRRHOPINE ». Il opéra sur de la Chélidoine sèche, grossièrement pulvérisée. Il l'épuisa à deux reprises par de l'alcool chaud, distilla l'alcool et reprit le résidu par l'eau distillée. Après refroidissement, il sépara par filtration les résines qui s'étaient déposées. Dans le filtratum, il ajouta du carbonate de soude, afin de séparer les alcaloïdes, et obtint un précipité qu'il recueillit et lava à l'eau distillée. Il le fit alors sécher, puis dissoudre dans l'alcool chaud. La solution alcoolique laissa déposer, par refroidissement, des cristaux qu'il sépara, lava à l'alcool froid et purifia par de nouvelles dissolutions à chaud et cristallisations par refroidissement, dans ce même liquide.

Il réunit ensuite les liqueurs mères alcooliques et l'alcool de lavage des cristaux. Il abandonna le tout à l'évaporation spontanée. Dans le liquide alcoolique, il observa bientôt la formation de deux sortes de cristaux qu'il sépara en les triant à la main. Enfin, il purifia séparément ces bases cristallines par dissolutions et cristallisations répétées dans l'alcool, les cristaux de « PYRRHOPINE » se fixant de préférence sur les parois du cristalliseur.

POLEX, dans son mémoire, parle très peu de la « PYRRHOPINE » ; cette base d'après lui, formerait avec les acides des sels dont les solutions colorées en rouge vif se décoloreraient et précipiteraient en blanc en présence des alcalis. Il paraît vraisemblable d'admettre, que la « PYRRHOPINE » de POLEX était surtout formée de CHÉLÉRYTHRINE et de SANGUINARINE.

Quant à la CHÉLIDONINE, elle formait des cristaux tabulaires, clairs et transparents. A l'état cristallin, elle était peu soluble dans l'éther et dans l'alcool ; elle ne se dissolvait dans ces deux produits que par une ébullition prolongée et recristallisait facilement par refroidissement. C'était une base insipide.

Les acides concentrés n'agissaient sur la CHÉLIDONINE que très lentement et à chaud. Par contre, les acides dilués se combinaient facilement avec elle, en donnant des sels incolores, très amers.

Les solutions aqueuses de ses sels, précipitaient en rouge kermès, par la teinture d'iode, en jaune par le bichromate de potasse, en jaune rougeâtre par le chlorure d'or et en blanc par les alcalis. Par contre, les autres réactifs généraux précipitants des alcaloïdes, étaient sans action sur ses solutions salines.

Il ressort de ce qui précède, que la CHÉLIDONINE de POLEX, était un produit assez pur.

En 1839, REULING (92) retira, lui aussi de la CHÉLIDONINE du *Chelidonium majus*. Mais malgré toutes les précautions qu'il prit, il n'obtint qu'un produit beaucoup plus impur que celui isolé par POLEX, car les sels de CHÉLIDONINE qu'il prépara donnaient avec l'eau des solutions jaunes. Le travail de REULING ne présente donc aucun intérêt.

Tout autre est celui de PROBST, paru la même année.

PROBST (90) épuisa le *Chelidonium majus* avec de l'eau additionnée d'acide sulfurique et traita par l'ammoniaque l'extrait obtenu. Il obtint ainsi un précipité brun qu'il reprit par de l'alcool dans lequel il avait ajouté un peu d'acide sulfurique. Cette solution alcoolique fut étendue d'eau, l'alcool chassé à une température modérée et la solution aqueuse alcalinisée par l'ammoniaque. Le précipité formé fut rassemblé, séché entre deux feuilles de papier filtre et enfin épuisé par l'éther. Après volatilisation de ce dissolvant, il resta une masse molle, présentant la consistance de la térébenthine et une couleur verdâtre. L'auteur fit dissoudre ce produit dans la quantité strictement nécessaire d'acide chlorhydrique dilué. Il resta une matière résineuse insoluble.

La solution rouge foncé, ainsi obtenue, ayant été évaporée à sec, PROBST lava le résidu de chlorhydrate avec de l'éther, ces derniers étant insolubles dans ce dissolvant. Il fit dissoudre, en partie, ces

chlorhydrates en les traitant par le moins possible d'eau; l'un d'eux, très soluble, fut dissout le premier tandis que l'autre, peu soluble, resta. La solution du chlorhydrate le plus soluble ayant été évaporée à nouveau, il reprit le résidu par une très petite quantité d'eau, opérant comme il avait fait la première fois. Il répéta ces opérations jusqu'à ce qu'il ait séparé complètement le chlorhydrate le plus soluble de l'autre. Il traita ensuite la dernière solution obtenue par un excès d'ammoniaque, essora le précipité obtenu, le sécha et le fit dissoudre dans l'éther. Par évaporation, la liqueur éthérée abandonna un alcaloïde qu'il nomma « CHÉLÉRYTHRINE » (1). Les solutions de cet alcaloïde dans les acides dilués étaient rouges et l'ammoniaque les décolorait complètement en provoquant la formation d'un précipité caséeux, blanc grisâtre.

Reprenant le chlorhydrate presque insoluble dans l'eau, PROBST le fit digérer dans de l'eau ammoniacale, afin de le débarrasser de toute trace d'acide, puis il le fit dissoudre dans un peu d'eau additionnée d'acide sulfurique. Il traita ensuite la solution par l'acide chlorhydrique pur et obtint ainsi un chlorhydrate presque blanc qu'il traita à nouveau par l'eau ammoniacale. Il recueillit le précipité formé, le fit dissoudre dans l'eau additionnée d'acide sulfurique et précipita une dernière fois par l'ammoniaque. Il se forma alors un précipité caséeux qu'il rassembla, lava et fit dissoudre dans l'alcool fort, bouillant. Par refroidissement et évaporation, PROBST obtint un produit cristallisé en plaques incolores, possédant les propriétés de la CHÉLIDONINE.

Outre la CHÉLÉRYTHRINE et la CHÉLIDONINE, PROBST découvrit encore, dans le *Chelidonium majus*, une matière colorante jaune, dont la couleur ne variait ni en présence des acides, ni en présence des alcalis.

Il découvrit ce produit en épuisant à l'eau bouillante, tant que celle-ci se colorait en jaune foncé, les racines déjà traitées par l'eau additionnée d'acide sulfurique. A ces solutions jaunes réunies, il ajouta de l'acétate de plomb en excès, précipita cet excès par l'hydrogène sulfuré, filtra et lava à l'eau jusqu'à ce que cette dernière ne se colorât plus en jaune. Il fit ensuite bouillir le sulfure de plomb avec de l'eau, tant qu'elle se colora en jaune. Ayant réuni toutes ces solutions aqueuses jaunes, il les évapora à sec et fit digérer le résidu dans l'ammoniaque. Après ce traitement, il lui resta un résidu insoluble qu'il épuisa par l'éther, puis par l'alcool absolu. Par évaporation, la solution alcoolique abandonna un produit qu'il lava, à froid, d'abord avec de l'acide sulfurique dilué, ensuite avec

(1). — La chélérythrine dont il s'agit était un mélange d'alcaloïdes; la chélérythrine proprement dite ne fut isolée que plus tard, par KÖENIG.

de l'ammoniaque et enfin avec de l'éther. Le produit ainsi purifié, se présenta sous forme d'une masse jaune, soluble dans l'eau bouillante. PROBST donna à ce produit le nom de CHÉLIDOXANTHINE.

La « CHÉLÉRYTHRINE » (1) de PROBST, précipitée par l'ammoniaque, puis desséchée, consistait en une poudre qui irritait violemment la muqueuse nasale et provoquait l'éternuement. Dissoute dans l'éther, elle se transformait en une matière molle, visqueuse, qui durcissait à la longue. En solution alcoolique, elle donnait lieu à la formation de petits groupes cristallins, mamelonnés. Ces derniers se coloraient fortement en rouge au contact des acides, formant ainsi des sels solubles dont les solutions aqueuses rouges, de saveur caustique et brûlante, se décoloraient, sous l'action de l'ammoniaque, en donnant un précipité blanc. PROBST prépara le sulfate, le chlorhydrate et le phosphate de « CHÉLÉRYTHRINE ». Il fit dissoudre ces différents sels dans l'alcool et, par évaporation des solutions alcooliques, il les obtint à l'état cristallin.

En somme, la « CHÉLÉRYTHRINE » de PROBST, était identiquement le même produit que la « PYRRHOPINE » de POLEX.

La CHÉLIDONINE obtenue par PROBST était formée de cristaux tabulaires, incolores, brillants, insipides, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool et dans l'éther. Elle formait avec les acides des sels blancs. Il prépara le sulfate, le phosphate, l'azotate, le chlorhydrate et l'acétate de cette base. Parmi tous ces sels, l'azotate et le chlorhydrate sont peu solubles dans l'eau ; les autres sont au contraire très solubles.

Quant à la CHÉLIDOXANTHINE, elle était très peu soluble dans l'eau froide ; elle était beaucoup plus soluble à chaud et par refroidissement, PROBST parvint, mais difficilement, à obtenir des petites aiguilles jaunes, courtes, réunies en croûtes et le plus souvent en masses jaunes, désagrégées. Peu soluble dans l'alcool absolu, insoluble dans l'éther, elle se dissolvait très bien dans l'alcool dilué. Ses solutions étaient d'un jaune intense, couleur que ne modifiaient ni les acides, ni les alcalis. L'acide sulfurique concentré la dissolvait facilement en se colorant en jaune et occasionnant un dégagement de petites bulles de gaz. En ajoutant de l'eau à cette solution, elle restait jaune et claire. Par addition d'ammoniaque, la coloration devenait plus foncée et il se formait un petit précipité. Une solution de potasse était sans action.

Les solutions aqueuses de CHÉLIDOXANTHINE précipitaient par la teinture de noix de galle. Nous reviendrons plus loin sur cet alcaloïde.

(1). — Voir note (1) page 87.

Après les travaux de PROBST, l'étude du *Chelidonium majus* ne fut reprise qu'en 1876, par MASING (66) qui, à l'aide du réactif de Mayer, fit, à différentes époques de l'année, une série de dosages des alcaloïdes totaux contenus dans cette plante. Il démontra que c'est quelques jours après le début de la floraison que l'on y trouve le maximum d'alcaloïdes. Il établit en outre que la Chélidoïne cultivée contient deux fois plus d'alcaloïdes que la plante sauvage.

Vinrent ensuite, en 1884, les travaux d'EJKMANN (23) sur la CHÉLIDONINE. Cet auteur prépara cet alcaloïde en vue d'établir sa formule, car celles précédemment données par WILL (120) $C^{10} H^{10} N^6 O^1$, GERHARDT (34) $C^{10} H^{10} N^3 O^1$, GMELIN (36) $C^{42} H^{19} N^3 O^6$, LOWIG (63) $C^{40} H^{20} N^3 O^6$ et LEMPRICHT (61) $C^{19} H^{17} N^3 O^3$ lui paraissaient indiquer un chiffre trop élevé en azote.

EJKMANN épuisa par l'acide sulfurique dilué des racines de *Chelidonium majus* et précipita par l'ammoniaque l'extract acidé obtenu. Après avoir lavé et séché le précipité formé, il le fit bouillir dans l'eau additionnée d'acide sulfurique, puis il précipita la solution dans la soude caustique. Ce nouveau précipité fut alors séché avec soin et lavé à l'éther ; la « CHÉLÉRYTHRINE » beaucoup plus soluble que la CHÉLIDONINE fut éliminée en grande partie. Le précipité ainsi lavé fut ensuite redissout dans de l'alcool contenant un peu d'acide sulfurique. La solution traitée par la soude, fournit un précipité qu'EJKMANN obtint par la suite en cristaux fondant à 135-136°. Ils présentaient les caractères de la CHÉLIDONINE pure et donnaient les réactions suivantes en présence des réactifs généraux des alcaloïdes :

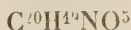
ACIDE SULFURIQUE concentré :	Stries jaunes, puis brunâtres, devenant peu à peu rouge cerise et enfin violet foncé.
ACIDE AZOTIQUE (D : 1,34) :	Coloration jaune vif.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration jaune, puis d'un beau vert et enfin vert bleu.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration verte.

EJKMANN fit sécher la CHÉLIDONINE à 100° ; elle ne perdit que quelques traces d'eau. Ayant fait l'analyse de cette base, il trouva que son contenu en azote était de 4 0/0 au lieu de 12 0/0 comme l'avait prétendu WILL.

Plus tard, il reprit la question et opéra sur de la CHÉLIDONINE provenant d'Allemagne. Il la purifia par dissolution : 1° dans l'alcool ; 2° dans l'alcool additionné d'acide chlorhydrique, précipitant par la soude caustique et reprenant par l'éther ; 3° dans le chloroforme. L'auteur soumit alors à l'analyse :

- 1° la CHÉLIDONINE reprise par l'alcool ;
 2° — l'éther ;
 3 — le chloroforme.

Les résultats qu'il obtint successivement, lui permirent d'établir les trois formules suivantes :



Ces formules confirmaient ses prévisions, quant à la teneur en azote de la CHÉLIDONINE.

En 1888, HENSCHKE (42), considérant les différences qui existaient entre ces différentes formules, chercha, sur les conseils de SCHMIDT (104), à établir, d'une manière définitive, la composition exacte de la CHÉLIDONINE.

HENSCHKE opéra sur de la CHÉLIDONINE achetée et sur d'autre préparée par lui selon le procédé de PROBST. Il obtint cet alcaloïde à l'état pur, en grosses plaques incolores, fusibles à 135°, insolubles dans l'eau, solubles dans l'alcool, l'alcool amylique, l'éther et le chloroforme. Il fit une étude approfondie de cette base, détermina sa composition chimique et, après avoir fait l'analyse élémentaire de plusieurs de ses sels, établit pour le produit séché à l'air, la formule définitive suivante : $\text{C}^{20} \text{H}^{19} \text{NO}^5 + \text{H}^2 \text{O}$.

Indépendamment de ses travaux sur la CHÉLIDONINE, HENSCHKE, toujours en suivant le procédé indiqué par PROBST, isola, du *Chelidonium majus* de la « CHÉLÉRYTHRINE » (1). Il étudia parallèlement les propriétés et la composition de la « CHÉLÉRYTHRINE » extraite de cette plante et celles de la « SANGUINARINE » (2) isolée du *Sanguinaria canadensis*. Il arriva à prouver que ces deux corps étaient différents, contrairement à ce qu'avait affirmé SCHIEL (99), en 1855.

La « CHÉLÉRYTHRINE » (1) du *Chelidonium majus* et la « SANGUINARINE » (2) du *Sanguinaria canadensis* paraissaient posséder les mêmes caractères de solubilité ; les solutions alcooliques ou éthérées de l'une et de l'autre présenteraient la même fluorescence bleue ; toutefois, HENSCHKE observa que ces deux bases réagissaient d'une manière différente sur le réactif de Froehde. La « CHÉLÉRYTHRINE » (1) du *Chelidonium majus*, mise en présence de ce réactif, donnait une coloration d'abord d'un beau jaune vert, ensuite verte, mais pendant peu de temps et finalement vert sale, alors que la « SANGUINARINE »

(1). — Voir note (1) page 87.

(2). — Voir note (1) page 38.

(1) du *Sanguinaria canadensis* produisait, dans les mêmes conditions, une coloration d'un beau violet, puis violet sale, passant rapidement au bleu, ensuite au vert sale et enfin au jaune, cette dernière se faisant peu à peu en commençant par les bords des liquides en contact.

D'autre part, les sels de « CHÉLÉRYTHRINE » (2) formaient des solutions aqueuses jaune orange, tandis que ceux de « SANGUINARINE » (1) connaissent des solutions rouges.

Enfin, HENSCHKE prépara le chloroplatinate de « CHÉLÉRYTHRINE » en ajoutant un excès de chlorure de platine à une solution de chlorhydrate de « CHÉLÉRYTHRINE ». Il obtint un précipité rouge foncé qu'il analysa après l'avoir fait sécher à 100°, jusqu'à poids constant. Il trouva les chiffres suivants :

	Chiffres trouvés :			Calculé pour :
	I	II	III	[$C^{19}H^{17}NO^4 HCl$] + $PtCl^4$
C	43,00 %	42,98 %	—	43,20 %
H	3,71 -	3,67 -	—	3,41 -
Pt	—	18,50 -	18,32 %	18,42 -

De ces chiffres, HENSCHKE déduisit la formule, $C^{19}H^{17}NO^4$ pour la « CHÉLÉRYTHRINE » alors que pour la « SANGUINARINE », il trouva : $C^{17}H^{15}NO^4$. Ces différences réelles lui permirent, contrairement à ce qu'avait assuré SCHIEL, d'affirmer que la « CHÉLÉRYTHRINE » du *Chelidonium majus* était une base absolument différente de la « SANGUINARINE » du *Sanguinaria canadensis*. Nous verrons un peu plus loin que ces deux bases existent dans le *Chelidonium majus* et qu'on est parvenu à les isoler complètement, bien qu'elles soient très voisines et partant, fort difficiles à séparer.

Nous allons voir maintenant, que ces bases ne sont pas les seules que contienne le *Chelidonium majus*. En 1888, MERCK, de Darmstadt, qui traitait des quantités considérables de cette plante pour en extraire industriellement les alcaloïdes, observa, en effet, qu'elle contenait, indépendamment de la CHÉLIDONINE et de la « CHÉLÉRYTHRINE » au moins trois nouveaux alcaloïdes qu'il remit à SCHMIDT.

La même année, SCHMIDT (104) se basant simplement sur les caractères extérieurs, le point de fusion, les caractères de solubilité et quelques autres propriétés, constata également, une réelle différence entre ces trois nouvelles bases, la CHÉLIDONINE et la « CHÉLÉRYTHRINE ». Mais SCHMIDT n'obtint pas cependant ces trois alcaloïdes à l'état pur. Il chargea SELLE (107), en 1890, sous sa surveillance,

(1). — Voir note (1) page 38.

(2). — Voir note (1) page 87.

de les isoler à l'état de pureté absolue, de les étudier et de les analyser.

Voyons d'abord, comment MERCK était parvenu à retirer tous ces alcaloïdes du *Chelidonium majus*, et comme lui, désignons par les n^{os} I, II, III, IV, la CHÉLIDONINE ; IV, la CHÉLÉRYTHRINE ; et par II, III et V les trois nouvelles bases.

Le mélange des alcaloïdes bruts, obtenu par agitation avec de l'éther de l'extrait alcalinisé des racines du *Chelidonium majus*, fut dissout dans l'alcool et la solution alcoolique neutralisée avec de l'acide chlorhydrique. La CHÉLIDONINE, dont le chlorhydrate est très peu soluble dans l'alcool se sépara. Dans la solution, il ne restait donc que les chlorhydrates basiques facilement solubles dans l'alcool. Ces derniers furent de nouveau transformés en bases libres et celles-ci dissoutes dans l'alcool chaud. Lors du refroidissement, l'alcaloïde III cristallisa le premier, puis plus tard, l'alcaloïde V se sépara à son tour. (Il n'en existait qu'une très petite quantité). Ces alcaloïdes furent purifiés par des cristallisations fractionnées. Dans la solution mère qui avait abandonné les alcaloïdes III et V, restaient les alcaloïdes II et IV. La séparation de ces derniers se fit, bien que d'une façon imparfaite, à l'aide de dissolutions fractionnées qui consistèrent à agiter, avec de l'acide sulfurique dilué, une solution étherée de ces bases. L'alcaloïde IV, qui est une base faible, se trouva dans les dernières solutions. En renouvelant cette opération et en laissant de côté les fractionnements du milieu, MERCK parvint, bien qu'avec beaucoup de pertes, à obtenir l'alcaloïde IV presque pur.

Quant à l'alcaloïde II, il contenait une petite quantité de tous les autres alcaloïdes.

SELLE commença par examiner l'alcaloïde III qui lui, avait été fourni par MERCK sous forme d'une poudre amorphe, blanc jaunâtre, très soluble dans le chloroforme, soluble aussi dans l'éther acétique, peu soluble dans l'alcool et dans l'éther.

Il fit dissoudre la totalité de l'alcaloïde brut dans l'éther acétique, filtra et abandonna à l'évaporation spontanée. Cette solution, légèrement colorée en jaune, fournit des cristaux presque incolores. Après une nouvelle dissolution dans l'éther acétique, ils se déposèrent en groupes d'aiguilles incolores, plates, absolument pures. L'éther acétique du début fournit encore des cristaux, mais cette fois, ils étaient accompagnés de produits mamelonnés, pourvus en leur milieu d'une petite dépression, produits qu'il était impossible d'éliminer en opérant par cristallisations fractionnées. SELLE fit donc dissoudre tous ces cristaux dans l'acide chlorhydrique. Il reconnut que l'alcaloïde mamelonné donnait avec cet acide un sel pres-

que insoluble, cristallisé, tandis que l'alcaloïde III formait un chlorhydrate soluble. Il utilisa cette propriété pour les séparer.

La liqueur mère, débarrassée des produits mamelonnés, fut alors alcalinisée avec de l'ammoniaque, la liqueur ammoniacale agitée avec du chloroforme et la solution chloroformique ainsi obtenue distillée. Le résidu de la distillation consistait en une masse résineuse, jaunâtre qui fut aussitôt dissoute dans l'éther acétique et fournit à SELLE des cristaux de l'alcaloïde III. Comme ils étaient très légèrement colorés en jaune, il les purifia par de nouvelles cristallisations dans l'éther acétique.

Les cristaux de l'alcaloïde III purs, étaient incolores, bien formés; ils fondaient à 159° et donnaient avec les réactifs généraux des alcaloïdes les réactions suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration violette immédiate.
ACIDE AZOTIQUE concentré :	Coloration jaune.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration jaune, violette, puis verte; ensuite le liquide devient d'un beau bleu gagnant peu à peu la masse entière, en commençant par les bords. Cette coloration reste assez stable, puis se transforme peu à peu en bleu vert et finalement en vert mousse intense, très stable aussi.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration jaunâtre passant rapidement au beau violet, couleur très stable qui se transforme peu à peu en bleu violet et finalement en violet sale.
SULFATE DE VANADIUM :	Coloration jaune devenant ensuite violette, vert sale et bleue violette; ces changements se succédant très rapidement pour faire place finalement à une couleur bleue intense qui subsiste très longtemps et ne se transforme que beaucoup plus tard en bleu vert et en vert pur.

L'alcaloïde III est très soluble dans les acides. A 100° son poids reste invariable. Les analyses de cette base libre donnèrent à SELLE les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :				Calculé pour :
	I	II	III	IV	$C^{21}H^{21}NO^5$
C	68,45 %	68,34 %	68,35 %	—	68,66 %
H	5,70 -	6,10 -	6,02 -	—	5,72 -
N	—	—	—	3,88 %	3,81 -

L'exactitude de la formule $C^{21}H^{21}NO^5$, établie par SELLE pour l'alcaloïde III, fut confirmée par les résultats des analyses des chlorhydrate, chloroplatinate et chloroaurate qu'il fit par la suite.

Ayant observé une certaine analogie entre les réactions et les propriétés physiologiques de la CHÉLIDONINE et celles de l'alcaloïde III, SELLE désigna ce dernier sous le nom d'HOMOCHÉLIDONINE. Ensuite et, afin de le distinguer de l'alcaloïde II décrit plus loin et nommé par lui α -HOMOCHÉLIDONINE, il donna à l'alcaloïde III le nom de β -HOMOCHÉLIDONINE.

L'alcaloïde II de MERCK consistait en une masse brune, foncée, résineuse, dure, se ramollissant à la chaleur. Pour la purifier, SELLE la traita par l'alcool étendu d'acide chlorhydrique. Après plusieurs extractions à l'aide de ce liquide, à la température du bain-marie, il lui resta une masse cristalline (A) d'un blanc jaunâtre. Il la recueillit sur un filtre et la mit de côté. La solution rouge brun forcé, obtenue en même temps, fut évaporée afin d'en chasser l'alcool, puis filtrée. Le filtratum ayant été additionné d'un excès d'ammoniaque, il se sépara, dans ces conditions, un précipité (B) qui fut lavé et séché. Le liquide surnageant fut aussitôt agité avec du chloroforme. L'extrait chloroformique, après avoir été évaporé, laissa un résidu qui, traité par l'éther acétique, fournit une importante quantité d'alcaloïde III précédemment décrit.

La masse (A), insoluble dans l'alcool chargé d'acide chlorhydrique, fut ensuite dissoute dans une grande quantité d'eau bouillante additionnée d'acide chlorhydrique et la solution obtenue filtrée dans de l'eau ammoniacale. Il se forma ainsi un précipité cristallin assez blanc. SELLE le sépara par filtration ; il le lava ensuite, le fit sécher, puis dissoudre dans un mélange d'alcool et de chloroforme. Cette dernière solution, par évaporation spontanée, abandonna des cristaux qui avaient la même forme et le même point de fusion que ceux de CHÉLIDONINE.

Quant au précipité (B), il paraissait ne plus contenir de CHÉLIDONINE. SELLE le fit dissoudre dans de l'eau additionnée par de l'acide chlorhydrique ; il précipita par l'ammoniaque la solution ainsi obtenue et traita par l'éther le précipité formé, préalablement lavé et séché. Il décanta ensuite la solution jaune étherée et la filtra afin d'en séparer les flocons bruns qu'elle contenait. La solution filtrée présentant une fluorescence bleue, SELLE songea à la présence de la CHÉLÉRYTHRINE.

Par évaporation, cette solution abandonna des cristaux jaunes, peu nombreux, mais assez gros et durs ; leur point de fusion était 182° (plus élevé, par conséquent, que celui de la CHÉLIDONINE et de l'alcaloïde III).

L'alcaloïde brut contenait, d'après SELLE, 6 0/0 environ de cette nouvelle base qu'il désigna provisoirement comme alcaloïde II ; il

renfermait en outre, une quantité assez importante de résines et de matières colorantes.

Les recherches de SELLE en étaient à ce point, lorsqu'à nouveau MERCK lui envoya une grande quantité d'alcaloïde brut. Il résolut alors de chercher un moyen pratique pour séparer du mélange et à l'état pur, l'alcaloïde II qui s'y trouvait en si petite quantité. Dans ce but, il fit dissoudre dans l'eau additionnée d'acide sulfurique et au bain-marie la totalité de l'alcaloïde brut. Par refroidissement, il se forma une masse grise, tendre, poreuse, d'aspect résineux (a). Le liquide filtré, après refroidissement, fut additionné d'ammoniaque : il se produisit ainsi un volumineux précipité gris sale (b) qui fut séparé de la liqueur brune alcaline. Cette dernière, par agitation avec du chloroforme et évaporation de la solution chloroformique obtenue, ne laissa qu'une quantité insignifiante d'alcaloïde III.

Reprenant le précipité (b), SELLE le fit digérer dans l'alcool chargé d'acide chlorhydrique. Au contact de ce liquide, le précipité (b) se convertit en une masse pulvérulente, d'un blanc grisâtre. La partie insoluble réunie à la masse (a) donna une assez grande quantité de CHÉLIDONINE. Quant à la liqueur alcoolique chlorhydrique, elle fut tout d'abord débarrassée par la distillation de l'alcool qu'elle contenait. Le résidu de cette opération fut additionné d'ammoniaque et le précipité (c), formé dans ces conditions, séparé par filtration du liquide ammoniacal. En agitant le filtratum avec du chloroforme, SELLE recueillit une nouvelle quantité d'alcaloïde III.

Le précipité (c), après avoir été lavé et séché, fut épuisé par de l'éther dans un appareil de Soxhlet, mais malgré une extraction prolongée, il resta toujours un résidu de consistance granuleuse, en quantité assez appréciable. Le liquide éthéré ne tarda pas à abandonner un produit solide, contenant une très petite quantité de produits cristallisés, le reste formant une masse brune, de consistance sirupeuse. Celle-ci fut épuisée par l'éther acétique et la solution formée donna, par évaporation spontanée, des gros cristaux que SELLE sépara en les triant à la main. Ce qui restait encore dans l'appareil de Soxhlet fournit, par un traitement analogue, à côté d'une quantité appréciable de résine, des cristaux de la même forme que ceux dont nous venons de parler à l'instant. SELLE rassembla tous ces cristaux et les fit dissoudre dans l'éther acétique. Il décolora la solution par le noir animal récemment calciné et la filtra. En évaporant à l'air libre la solution ainsi décolorée, il recueillit des gros cristaux absolument incolores et très bien formés, correspondant à l'alcaloïde II de MERCK.

L'alcaloïde ainsi purifié était très soluble dans le chloroforme ; il fondait à 182° ; il se dissolvait facilement et sans coloration dans les

acides sulfurique, azotique et chlorhydrique dilués. Mis en présence des réactifs généraux des alcaloïdes, il fournit les colorations suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Tout d'abord, l'alcaloïde se dissout sans coloration, puis, peu à peu, stries jaune pâle.
ACIDE AZOTIQUE concentré :	Coloration jaune.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration brun vert sale, puis brun jaunâtre.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration jaune rougeâtre.
SULFATE DE VANADIUM :	Coloration jaune rougeâtre.
PERCHLORURE DE FER :	Aucune coloration.
PERCHLORURE DE FER et FER- RICYANURE DE POTASSIUM	: Après un certain temps, coloration bleu verdâtre.

L'alcaloïde II était anhydre puisque son poids ne variait pas à la température de 100°. SELLE en fit l'analyse et obtint les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :				Calculé pour :
	I	II	III	IV	$C^{21}H^{24}NO^5$
C	68,32 %	68,73 %	68,29 %	—	68,66 %
H	5,99 -	5,91 -	5,83 -	—	5,72 -
N	—	—	—	3,90 %	3,81 -

SELLE confirma l'exactitude de la formule : $C^{21}H^{24}NO^5$ en préparant et analysant le chloroplatinate et le chloroaurate de l'alcaloïde II. Il prépara également le chlorhydrate, mais ne put l'obtenir à l'état cristallisé.

D'après ces données analytiques, l'alcaloïde II serait un isomère de la β -HOMOCHÉLIDONINE aussi SELLE proposa-t-il de le désigner sous le nom d' α -HOMOCHÉLIDONINE.

Cet auteur entreprit ensuite la purification de l'alcaloïde brut désigné comme alcaloïde V. Celui-ci formait une poudre d'un blanc jaunâtre, grossièrement granuleuse, fondant à 195°. L'extraction, à l'état pur, de l'alcaloïde principal contenu dans ce mélange de bases, fut relativement laborieux car cet alcaloïde cristallisait dans des conditions tout à fait particulières.

Tout d'abord, SELLE fit dissoudre l'alcaloïde brut dans l'éther acétique, puis il abandonna la solution à l'évaporation spontanée. Il recueillit ainsi, à côté de petits cristaux brillants, une quantité relativement élevée de produits mamelonnés présentant la même forme et le même aspect que ceux qui s'étaient déjà séparés de la liqueur mère de l'alcaloïde III ; les cristaux brillants paraissaient analogues aussi à ceux qui, dans l'alcaloïde III, accompagnaient les produits mamelonnés. Se rappelant que l'alcaloïde III est très

soluble dans l'acide chlorhydrique dilué, alors que l'alcaloïde V, même à chaud, ne s'y dissout que très difficilement, SELLE utilisa cette propriété pour les séparer. Il traita donc la totalité de l'alcaloïde brut par un peu d'eau additionnée d'acide chlorhydrique et chauffa. Par refroidissement, la solution abandonna une quantité assez importante du chlorhydrate insoluble. Ce dernier fut séparé de la liqueur mère, lavé avec de l'eau additionnée d'acide chlorhydrique et enfin dissout à chaud dans l'eau distillée. La solution, après filtration, fut versée dans de l'eau ammoniacale. Il se forma aussitôt un précipité abondant, cristallin (A),

SELLE reprit alors la liqueur mère débarrassée, par filtration, du chlorhydrate insoluble ; il la traita aussi par l'ammoniaque et obtint un nouveau précipité (B) qu'il sépara de la liqueur ammoniacale en filtrant. Le filtratum agité avec du chloroforme fournit une liqueur chloroformique que SELLE évapora. Il reprit le résidu de l'évaporation, le traita par l'éther acétique et par évaporation de la solution ainsi obtenue, il recueillit une quantité appréciable d'alcaloïde III.

Le précipité (B) ayant été lavé, puis séché, fut dissout dans un mélange d'alcool et de chloroforme dans lequel, après évaporation spontanée, on put observer la formation des produits mamelonnés caractéristiques de l'alcaloïde V. Ces mamelons paraissaient formés de petits cristaux.

D'autre part, le précipité (A) fut également épuisé par un mélange d'alcool et de chloroforme. En évaporant à l'air la solution obtenue à l'aide de ce mélange, SELLE obtint encore les produits mamelonnés dans lesquels se trouvaient incorporés ces petits cristaux. Mais, comme il était difficile de déterminer le point de fusion de ces petits cristaux, puisqu'ils étaient solidement fixés dans la masse des mamelons, il essaya de séparer l'alcaloïde V à l'état pur en utilisant l'insolubilité de son sulfate. A cet effet, il fit donc bouillir les produits mamelonnés dans de l'acide sulfurique étendu, sépara de cette solution le sulfate qui s'était déposé sous forme de croûtes adhérentes entre elles et, sachant que les sulfates des autres alcaloïdes du *Chelidonium majus* étaient solubles dans l'eau additionnée d'acide sulfurique, il lava le précipité avec une solution semblable. Ceci fait, il fit dissoudre à nouveau dans une quantité suffisante d'eau distillée bouillante le sulfate ainsi purifié et précipita la solution obtenue par l'ammoniaque. La base précipitée était encore légèrement jaunâtre ; il la purifia par dissolutions répétées dans le chloroforme et l'éther.

Cette dernière solution, par évaporation spontanée, abandonna encore, à côté des produits mamelonnés, un corps cristallisé ; mais,

cette fois en cristaux un peu plus gros, ce qui permit à SELLE de déterminer le point de fusion des uns et des autres. Tous fondaient indistinctement à 205°, aussi SELLE en conclut que ces deux corps, malgré leurs cristallisations différentes, étaient identiques.

Il essaya de le prouver et, après avoir cherché longtemps le dissolvant approprié, il parvint, en ajoutant à beaucoup de chloroforme un peu d'éther acétique et en faisant dissoudre ensemble dans ce mélange les produits mamelonnés et les cristaux, à obtenir des cristaux absolument purs, incolores, tous semblables les uns aux autres et fondant à 207°.

La base ainsi obtenue était anhydre et donnait avec les réactifs généraux des alcaloïdes les réactions suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration d'un beau bleu violet qui passe quelque temps après au violet sale et ensuite au vert, cette dernière coloration prenant naissance sur les bords des liquides en contact. En utilisant pour cette réaction un cristal de l'alcaloïde V, celui-ci se colore en jaune et l'acide sulfurique se couvre de stries violettes.
ACIDE AZOTIQUE concentré :	Coloration jaune.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration d'abord violette, puis verte, ensuite d'un beau bleu foncé faisant place, quelque temps après à un beau vert assez stable.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration verte, violette ensuite bleu bluet, bleu sale et enfin, beau vert.
SULFATE DE VANADIUM :	Coloration violette, verte et bleu bluet devenant bientôt bleu intense, cette coloration durant assez longtemps et passant finalement au vert.

SELLE analysa l'alcaloïde V ainsi que son chlorhydrate et son chloroplatinate, mais les résultats qu'il obtint ne concordaient pas tous entre eux et il ne put pas affirmer l'exactitude de la formule : $C^{20}H^{17}NO^6$ qu'il établit.

L'alcaloïde V présentait une grande analogie avec la PROTOPINE isolée de l'Opium par HESSE (45) et avec la MACLEYINE retirée du *Macleya cordata* par EJKMANN (23). Le point de fusion de l'alcaloïde V, le rapport de solubilité de ses sels et ses réactions colorées rappelaient en tous points la PROTOPINE isolée par les auteurs que nous venons de nommer. SELLE rapprocha aussi l'alcaloïde V de la base retirée par lui du *Stylophorum diphyllum* et fondant à 200°.

Le tableau suivant permet de comparer facilement les propriétés respectives des alcaloïdes II, III et V isolés à l'état pur du *Chelidonium majus*, par SELLE :

	ALCALOÏDE II α - HOMOCHELIDONINE	ALCALOÏDE III β - HOMOCHELIDONINE	ALCALOÏDE V PROTOPINE (?)
Point de fusion.	182°	159°	207°
Formule.	$C^{19}H^{15}[O,CH^3]^2NO^3$	$C^{19}H^{15}[O,CH^3]^2NO^3$	

Rapports de Solubilité de la Base pure.

Ether.	Peu soluble.	Peu soluble.	Presque insoluble.
Ether acétique.	Assez soluble.	Soluble.	Peu soluble.
Alcool.	Assez soluble.	Assez soluble.	Peu soluble.
Chloroforme.	Soluble, la solution devient très faiblement alcaline.	Soluble, la solution devient très alcaline.	Assez soluble, la sol. devient alcaline.

Rapports de Solubilité de la Base dans les Acides.

Acide acétique.	Soluble.	Soluble.	Soluble.
Acide chlorhydrique.	Soluble.	Soluble.	Peu soluble.
Acide azotique.	Peu soluble.	Soluble.	Peu soluble.
Acide sulfurique.	Soluble.	Soluble.	Peu soluble.

Action sur les Réactifs des Alcaloïdes.

Acide sulfurique.	Dissout sans coloration.	Aussitôt beau violet.	Bleu violet, violet sale, vert.
Acide azotique.	Jaune.	Jaune.	Jaune.
Réactif d'Erdmann.	Jaune rougeâtre.	Jaunâtre, passant rapidement au beau violet, bien stable.	Vert. } Violet. }
		Bleu violet.	Bleu bluet, bleu sale.
		Violet sale.	Beau vert.
Réactif de Frøhde.	Brun vert sale, jaune brun.	Jaune. } Violet. } Vert. }	Violet. } Vert. } Bleu foncé.
		Bleu des bords à la masse entière. Très stable, bleu vert, vert mousse intense très stable.	Beau vert.
Sulfate de Vanadium.	Jaune rougeâtre.	Jaune. } Violet. } Vert sale. } Bleu violet. } Bleu intense, long-temps bleu vert, beau vert.	Violet. } Vert. } Bleu vert. } Bleu intense long-temps.
			Rapidement. }

Ammoniaque.

Précipité.	Ne précipite pas.
------------	-------------------

En résumé, SELLE est parvenu à isoler à l'état pur et à analyser les trois nouvelles bases découvertes dans le *Chelidonium majus* par MERCK. Il nomma l'alkaloïde II α -HOMOCHÉLIDONINE et l'alkaloïde III β -HOMOCHÉLIDONINE. Nous verrons bientôt que l'alkaloïde V était, comme il l'avait supposé, de la PROTOPINE.

Le travail de SELLE offre un très grand intérêt ; nous avons vu que la β -HOMOCHÉLIDONINE qu'il isola le premier a été retrouvée depuis dans d'autres plantes de la famille des Papavéracées.

À la suite de ces travaux intéressants, l'étude du *Chelidonium majus* fut reprise en 1891 par ORLOW (77) qui s'occupa tout spécialement de la CHÉLIDOXANTHINE découverte par PROBST.

Tout d'abord, il opéra suivant le procédé indiqué par PROBST et la matière jaune qu'il recueillit en premier lieu se caractérisa par son insolubilité dans l'éther et son peu de solubilité dans l'alcool. Par contre, elle était très soluble dans l'eau bouillante. Les acides et les alcalis étaient sans action sur elle, ce qui permettait de la purifier en utilisant une solution faiblement ammoniacale. Elle se dissolvait dans l'acide sulfurique en donnant une coloration brun jaunâtre et en produisant un dégagement de bulles de gaz ; en additionnant ce liquide brun avec de l'eau, il se formait une solution jaune, transparente, que l'ammoniaque précipitait et rendait plus foncée.

Par la suite, ORLOW remarqua qu'en traitant par l'acide picrique un extrait de *Chelidonium majus* obtenu par épuisement avec de l'eau additionnée d'acide sulfurique, il se produisait un abondant précipité jaune, floconneux alors que dans la plupart des extraits végétaux il ne se produit, dans les mêmes conditions, aucun précipité. Il sépara par filtration le précipité en question, le lava longtemps à l'eau chaude, puis à l'eau légèrement ammoniacale et enfin à l'éther. Après dessiccation, la poudre jaune obtenue présentait exactement les mêmes propriétés que la CHÉLIDOXANTHINE préparée par le procédé indiqué par PROBST.

Non content de ces résultats, ORLOW (78) deux ans plus tard, en 1893, voulut s'assurer si, dans la plante sèche, l'on pourrait retrouver la CHÉLIDOXANTHINE par le procédé à l'acide picrique.

Il fit donc macérer la plante sèche dans de l'eau additionnée d'acide chlorhydrique. Cette fois encore, l'acide picrique provoqua la formation d'un précipité dans l'extrait végétal, mais il était bien moins abondant que celui obtenu en opérant sur la plante fraîche. Sa couleur aussi était différente et d'un brun jaune sale. Les plantes sèches contiendraient donc beaucoup moins de CHÉLIDOXANTHINE que les plantes fraîches.

ORLOW purifia de deux façons différentes le précipité brun dont

nous venons de parler. 1° Par digestion dans l'alcool qui se colora en jaune et laissa une masse brune insoluble ; la solution alcoolique, traitée par une solution ammoniacale, fournit un précipité jaune possédant toutes les propriétés de la CHÉLIDOXANTHINE ; 2° Par digestion dans l'eau ammoniacale ; il se forma ainsi une masse brune qui fut lavée avec de l'acide chlorhydrique dilué, puis avec de l'eau bouillante qui absorba la CHÉLIDOXANTHINE. Celle-ci se déposa par refroidissement.

Quant au résidu brun, il était possible que ce fût le produit de la décomposition de la CHÉLIDOXANTHINE dans la plante sèche.

Dans ces différentes opérations, le lavage du précipité à l'eau additionnée d'acide chlorhydrique et la recristallisation dans l'eau bouillante sont essentielles si l'on veut le débarrasser de la CHÉLIDONINE et de la β -HOMOCHÉLIDONINE, alcaloïdes précipitables par l'acide picrique.

Indépendamment de la CHÉLIDOXANTHINE, ORLOW, dans son rapport, signala dans le *Chelidonium majus* la présence d'un nouvel alcaloïde très soluble dans l'eau. Voici comment il parvint à découvrir cette nouvelle base ; il épuisa du *Chelidonium majus* sec avec de l'eau additionnée d'acide oxalique, il ajouta à l'extract ainsi obtenu de l'acide picrique et filtra, puis il satura le filtratum de chlorure de sodium cristallisé. Il remarqua aussitôt la formation d'un précipité brun qu'il sépara par filtration. Il le lava d'abord avec de l'alcool faible qui le débarrassa du peu d'acide picrique qu'il pouvait encore contenir, puis il le fit dissoudre dans l'eau. Après avoir filtré ce liquide, il y ajouta de la chaux, mais il ne se produisit aucun précipité. L'addition de tannin provoqua, au contraire, la formation d'un précipité abondant. Il le recueillit, le lava, le mélangea avec du carbonate de plomb récemment préparé et soigneusement lavé. Après avoir fait dessécher cette bouillie à la température de 40-45°, il l'épuisa soit avec de l'eau, soit avec de l'alcool. Chacun de ces liquides abandonna, après filtration et par évaporation spontanée, des écailles cristallines incolores, très solubles dans l'eau. ORLOW transforma en chlorhydrate une petite quantité de ces écailles. Ce sel cristallisa en aiguilles incolores, groupées en étoiles.

ORLOW nomma ce nouvel alcaloïde : CHÉLILYSINE. Il précipitait par les réactifs généraux précipitants des alcaloïdes (acide tannique, acide phosphotungstique, etc...). Malheureusement, faute de produit, il ne put se livrer à d'autres recherches sur cette base.

Dans le filtratum du précipité qui fut obtenu par l'addition du chlorure de sodium, ORLOW retrouva encore des alcaloïdes du groupe de la CHÉLIDONINE et de la CHÉLÉRYTHRINE.

Quelques mois plus tard, ORLOW (79) reprit ce sujet. Il opéra

cette fois sur de plus grandes quantités de plante et modifia légèrement son premier procédé. L'extrait végétal acide de la plante fut précipité par l'acide picrique, puis abandonné au repos jusqu'à ce que le précipité formé se fût rassemblé. Il le recueillit sur un filtre et le lava à l'eau ou à l'alcool faible qui ne dissolvent, ni l'un ni l'autre, le picrate de CHÉLIDOXANTHINE. Le précipité lavé et séché fut ensuite chauffé, une ou deux fois, avec une solution aqueuse ammoniacale de concentration moyenne, afin de le débarrasser complètement de l'excès d'acide picrique qu'il contenait. Il s'assura de la disparition complète de cet acide dans le précipité et dans l'eau de lavage, au moyen du cyanure de potassium (Formation d'acide isopurpurique) et du sulfure de baryum (Coloration rouge). Le résidu insoluble dans l'eau ammoniacale fut ensuite chauffé avec de l'acide chlorhydrique fortement dilué et la solution acide précipitée par l'iodure de potassium pulvérisé ou en solution aqueuse concentrée. Le précipité obtenu fut recueilli sur un filtre, lavé avec un peu d'eau froide, puis avec une solution légèrement ammoniacale et enfin avec de l'éther.

ORLOW fit cristalliser le précipité ainsi purifié soit dans l'alcool, soit dans l'eau bouillante et obtint ainsi 0,01 0/0 de CHÉLIDOXANTHINE en cristaux bruns, de saveur amère. Il les utilisa pour de nouvelles recherches.

Il établit la présence de l'azote dans ce composé et démontra, en outre, qu'il se comportait comme un alcaloïde et non comme un glucoside, la réaction de Trommers étant négative.

Une solution de CHÉLIDOXANTHINE dans l'acide sulfurique concentré donna avec une solution de vanadate d'ammoniaque une coloration rouge ; avec une solution de bichromate de potasse une coloration verte ; mais, cette solution ne donna lieu à aucune coloration avec le molybdate d'ammoniaque, de même qu'en présence des milieux oxydants et de l'arséniate de soude.

Une solution aqueuse de CHÉLIDOXANTHINE se colora en rouge par addition de perchlorure de fer ; elle précipita en présence de l'iodure de potassium, du chlorure d'or, du chlorure de platine, des acides picrique et tannique, ainsi que du noir animal. La CHÉLIDOXANTHINE ne réduit pas l'acide iodique.

ORLOW ne parvint pas à obtenir un seul sel de cette base à l'état cristallin.

D'après cet auteur, le *Chelidonium majus* à l'état frais contient 0,005 à 0,01 0/0 de CHÉLIDOXANTHINE, alors que la plante sèche en renfermerait beaucoup moins. Par contre, cette dernière serait beaucoup plus riche en CHÉLILYSINE.

Toujours en 1893, un autre chimiste, KENIG (54) étudia la com-

position chimique du *Chelidonium majus*. Il se proposa d'identifier définitivement l'alcaloïde V de MERCK, question restée en suspens depuis les travaux de SELLE.

KÆNIG, pour isoler l'alcaloïde V, opéra comme l'avait fait SELLE. Comme lui, il utilisa l'insolubilité de son sulfate qu'il purifia en le faisant cristalliser plusieurs fois ; puis il en sépara la base libre par l'ammoniaque. Finalement, il fit dissoudre l'alcaloïde libre dans le chloroforme et abandonna la solution à l'évaporation spontanée. Il se sépara bientôt des produits mamelonnés, déprimés en leur centre, puis des cristaux incolores. Ces corps, d'apparences différentes, fondaient tous deux à 205°. Par recristallisation dans l'alcool bouillant, puis dans l'éther acétique mélangé ou non avec de l'alcool, ou encore dans l'acétone, KÆNIG obtint encore les deux formes ci-dessus décrites. En outre, il observa que les cristaux incolores, transparents, se transformaient en partie, sous l'influence de dissolvants appropriés, en produits mamelonnés et inversement. Ce caractère est propre à la SANGUINARIA-PROTOPINE. Le point de fusion de l'alcaloïde V, après purification, devint, pour les deux formes, 207°. Par ses caractères de solubilité, son point de fusion, ses réactions et sa façon caractéristique de cristalliser, l'alcaloïde de V du *Chelidonium majus* se comportait donc exactement comme la SANGUINARIA-PROTOPINE. A 100° le poids de l'alcaloïde V restait invariable et, ainsi desséché, il fournait à l'analyse les chiffres suivants :

	Chiffres trouvés :			Calculé pour :	
	I	II	III	C ²⁰ H ¹⁷ NO ⁵	C ²⁰ H ¹⁹ NO ⁵
C	68,58%	68,24 %	68,36 %	68,37%	67,98 %
H	5,34 -	5,16 -	5,34 -	4,84 -	5,38 -

Ces résultats concordent absolument avec ceux que KÆNIG avait obtenu, en collaboration avec TIETZ, en opérant sur la SANGUINARIA-PROTOPINE.

KÆNIG prépara ensuite le chloroplatinate de l'alcaloïde V et put, à la suite d'une analyse, établir pour ce sel la formule : C²⁰H¹⁷NO⁵HCl, PtCl⁴ + 4H²O. Cette formule est analogue à celle donnée par TIETZ pour le chloroplatinate de SANGUINARIA-PROTOPINE. Le chloroaurate fournit à KÆNIG des résultats identiques et la même formule : C²⁰H¹⁷NO⁵HCl, AuCl³ que celle obtenue pour le chloroaurate de SANGUINARIA-PROTOPINE.

A la suite de ces diverses observations, l'identité de l'alcaloïde V et de la SANGUINARIA-PROTOPINE parut évidente à KÆNIG. Aussi, confirmant de la sorte l'idée émise par SELLE, nomma-t-il la base qu'il venait d'étudier : CHELIDONIUM-PROTOPINE.

Nous ferons remarquer toutefois, que si la formule : $C^{20} H^{17} NO^5$ trouvée par KÆNIG pour la SANGUINARIA-PROTOPINE et pour la CHELIDONIUM-PROTOPINE est la même pour ces deux bases, elle s'éloigne cependant un peu de celle : $C^{20} H^{19} NO^5$ établie par HESSE (45) pour l'OPIUM-PROTOPINE et par EJKMANN pour la MACLEYA-PROTOPINE. Mais, si l'on consulte le tableau analytique reproduit ci-dessus et si l'on considère que KÆNIG opéra sur de la PROTOPINE absolument pure, il est facile de se rendre compte que la formule $C^{20} H^{19} NO^5$ concorde beaucoup mieux avec les chiffres fournis par l'analyse. A ce propos, il est bon de rappeler ici que SELLE, en opérant sur l'alcaloïde V, avait, lui aussi, proposé pour cette base la formule : $C^{20} H^{17} NO^5$. Toutefois, cet auteur n'avait donné cette formule que sous toutes réserves.

Malgré les petites différences observées dans la composition de ces PROTOPINES de diverses provenances et surtout en considération des rapports voisins nombreux, très caractéristiques qu'elles présentaient toutes, quant à leurs propriétés physiques et chimiques, SCHMIDT (106) crut pouvoir affirmer leur identité absolue.

Après avoir fait l'étude de la PROTOPINE du *Chelidonium majus*, KÆNIG entreprit de nouvelles recherches sur la CHÉLÉRYTHRINE isolée de cette même plante.

Nous avons déjà analysé les travaux importants de KÆNIG et de TIETZ sur la SANGUINARINE et la CHÉLÉRYTHRINE retirées du *Sanguinaria canadensis*. Le travail de KÆNIG sur la CHÉLÉRYTHRINE extraite du *Chelidonium majus* n'offre pas moins d'intérêt que les précédents.

La CHÉLÉRYTHRINE existe en si petite quantité dans le *Chelidonium majus* que son extraction à l'état pur, en opérant directement sur la plante, offre de très grandes difficultés. KÆNIG eut la chance, pour exécuter ses travaux, d'avoir à sa disposition une quantité relativement grande de déchets fournis par MERCK et provenant de la préparation industrielle des bases de cette plante. Ces résidus formaient une poudre d'un gris jaunâtre, mélangée de petits fragments de croûtes ; cette poudre possédait une saveur amère et provoquait l'éternuement lorsqu'on la broyait, ainsi qu'une violente irritation de la gorge. Elle ne se dissolvait qu'en partie dans les dissolvants neutres, les acides dilués et même dans l'alcool acidulé.

KÆNIG fit d'abord bouillir le tout dans l'alcool à 96° jusqu'à ce que le liquide ne se colorât plus en jaune. A la suite de cette opération, il lui resta une partie insoluble (A), d'un gris terreux. La solution alcoolique, après évaporation, lui laissa une croûte grise (B), cristalline. Il traita cette dernière par l'acide chlorhydrique et obtint

bientôt, dans la masse liquide entière, une quantité de cristaux fins, brillants et jaunes, à côté de petits mamelons colorés en jaune foncé et d'aiguilles courtes d'un rouge brun.

Reprenant le résidu (B), il le fit bouillir dans l'alcool acidulé par l'acide chlorhydrique. Ce liquide se colora aussi en jaune rougeâtre foncé, en abandonnant quelques impuretés. Après filtration et pendant le refroidissement de la solution, il se forma dans toute la partie liquide une masse composée de cristaux jaunes. KOENIG les essora soigneusement. Ils présentèrent ensuite le même aspect que ceux retirés de la partie (A):

Par évaporation, les liqueurs mères de (A) et de (B) fournirent encore une nouvelle quantité de ces mêmes cristaux de chlorhydrates.

Les cristaux provenant de (A) et de (B) furent indistinctement réunis, puis traités par l'eau tiède. L'auteur parvint, en répétant ce mode opératoire un certain nombre de fois, à séparer à la main un très petit nombre d'aiguilles brunes et courtes qui se trouvaient mélangées aux chlorhydrates colorés en jaune. Parmi ces derniers, et en les triant aussi à la main, les cristaux en forme d'aiguilles furent séparés des produits jaunes, mamelonnés. Enfin, chacune de ces trois sortes de cristaux fut traitée par l'acide chlorhydrique, les solutions obtenues précipitées par l'ammoniaque et chacune des bases recueillie séparément et dissoute dans un mélange d'alcool et de chloroforme. Par évaporation spontanée toutes ces solutions abandonnèrent des cristaux bruns, très minces, ayant tous la même apparence et le même point de fusion : 192°. Aussi, KOENIG considéra-t-il ces trois corps, comme un seul et même produit. Il les réunit donc, les fit dissoudre dans l'acide chlorhydrique et précipita ce nouveau l'alcaloïde par l'ammoniaque. Le précipité abondant qui se forma aussitôt fut lavé, séché, redissout dans un mélange d'alcool et de chloroforme et abandonné une nouvelle fois à la cristallisation à l'air libre. Il se déposa, dans ces conditions, à côté de rhomboèdres roses, une très petite quantité de fines aiguilles blanches, à reflets soyeux ; KOENIG les sépara à la main. Ces aiguilles fondaient à 196-200°. Elles étaient altérables à l'air ; même en les conservant en vase clos, elles se ternissaient à la longue et se recouvraient d'une pellicule jaunâtre.

KOENIG parvint à retrouver dans la liqueur mère, une nouvelle quantité d'aiguilles semblables à celles dont nous venons de parler, mais comme elles étaient assez impures, il ne parvint pas à les obtenir absolument blanches. Les aiguilles qu'il obtint ainsi étaient brunes et fondaient encore à 200° ; vu leur état d'impureté, il ne

put les identifier et dire s'il s'agissait là d'un corps identique à la SANGUINARINE qu'il avait isolée antérieurement du *Sanguinaria canadensis*. Il est tout au moins remarquable que KÖENIG ait observé, dans le mélange des chlorhydrates, parmi les longues aiguilles jaunes, d'autres aiguilles plus courtes, d'un rouge foncé, très différentes, par conséquent, des premières et rappelant par leur couleur les sels de SANGUINARINE.

Bien que KÖENIG ne soit parvenu ni à isoler ce sel dans un état de pureté suffisante pour pouvoir l'identifier, ni en assez grande quantité pour en isoler la base, il y a tout lieu de penser que l'alcaloïde dont il s'agit devait être de la SANGUINARINE. (Nous en aurons la preuve plus tard). Dans tous les cas, les cristaux rhomboédriques étaient certainement différents de ces aiguilles, puisque, après cristallisation dans l'éther acétique, le point de fusion des premiers devint 203°. Ces cristaux rhomboédriques étaient très légèrement colorés en rose pâle et paraissaient ressembler à ceux de la SANGUINARIA-CHÉLÉRYTHRINE. Avec les acides, ils donnaient des sels colorés en jaune vif, ce qui les distinguait de la « CHÉLÉRYTHRINE » (1) de PROBST formant, dans les mêmes conditions, des sels rouge orangé.

Comme la SANGUINARIA-CHÉLÉRYTHRINE, les cristaux fondant à 203° étaient solubles dans l'éther, l'alcool, le chloroforme, l'acétone et l'éther acétique ; ces solutions possédaient une fluorescence bleue. Les solutions jaunes salines se décoloraient en présence de l'ammoniaque et donnaient un précipité blanc floconneux. KÖENIG, afin de s'assurer de l'identité des deux bases, les soumit parallèlement à l'action des réactifs généraux des alcaloïdes. Ils présentèrent exactement les mêmes réactions.

KÖENIG analysa l'alcaloïde fusible à 203°. Comme la SANGUINARIA-CHÉLÉRYTHRINE, il était anhydre. L'analyse élémentaire de cette base lui donna les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :			Calculé pour :
	I	II	III	$C^{21}H^{17}NO^4 + C^2H^5.OH,$
C	70,20%	70,33%	—	70,23%
H	5,86 -	5,70 -	—	5,85 -
N	—	—	4,11 %	3,56 -

Enfin, les analyses du chloroaurate et du chloroplatinate de la base fondant à 203°, confirmèrent l'exactitude de la formule $C^{21}H^{17}NO^4 + C^2H^5.OH$ que KÖENIG adopta pour la CHELIDONIUM-CHÉLÉRYTHRINE.

(1). — Voir note (1) page 87.

La CHELIDONIUM-CHELÉRYTHRINE et la SANGUINARIA-CHELÉRYTHRINE, d'après ce qui précède, avaient exactement les mêmes propriétés physiques et chimiques et la même composition. Les CHELÉRYTHRINES isolées de chacune de ces plantes, représentaient donc, sans aucun doute possible, le même corps. Nous avons vu que la CHELÉRYTHRINE a été retrouvée, depuis lors, dans d'autres Papavéracées.

Le travail de KENIG, est très important ; il établit la présence certaine de la PROTOPINE et de la CHELÉRYTHRINE dans le *Chelidonium majus* ; il signale celle probable de la SANGUINARINE.

En 1895, ORLOW (79) poursuit ses travaux sur le contenu du *Chelidonium majus*. A son tour il étudia la CHELÉRYTHRINE retirée de cette plante, mais sans obtenir de nouveaux résultats. Il exposa, en outre, un nouveau mode d'obtention de la CHELILYSINE, alcaloïde qu'il avait découvert en 1891, ainsi que nous l'avons dit. Pour préparer cette base, il fit un extrait aqueux de plante sèche et le précipita par la soude. Il filtra et traita le filtratum par le tannin, provoquant ainsi la formation d'un précipité qu'il lava soigneusement avec de l'eau, fit ensuite sécher à la température de 100° et épuisa par l'alcool fort. La liqueur alcoolique fut évaporée au bain-marie, le résidu repris par une très petite quantité d'eau, de façon à obtenir un liquide de consistance épaisse, qui fut à son tour desséché en une masse amorphe. ORLOW transforma aussitôt cette masse en chlorhydrate ; il la fit dissoudre dans l'eau et filtra. Le filtratum fut évaporé sous un dessiccateur, le résidu repris par l'alcool, la solution filtrée et le filtratum alcoolique placé également sous un dessiccateur et évaporé. Afin de le débarrasser du chlorure de sodium qu'il pouvait encore contenir, le dernier résidu fut traité par un mélange d'éther et d'alcool, la solution évaporée et le résidu repris par l'eau. Après avoir été filtrée, la solution aqueuse ainsi obtenue, fut abandonnée à l'évaporation spontanée et donna, à côté de cristaux en forme d'aiguilles, une masse amorphe. Le sel cristallisé obtenu représentait 0,007 0/0 du poids de la plante sèche, quantité si faible que l'auteur ne put pas procéder à l'analyse de la base. Il se contenta simplement d'effectuer sur elle quelques réactions et d'étudier quelques-unes de ses propriétés.

La CHELILYSINE consistait en une masse amorphe, soluble dans l'eau et dans l'alcool, mais par contre, complètement insoluble dans l'éther et le chloroforme. La solution aqueuse de chlorhydrate de CHELILYSINE donnait un précipité avec les acides phosphotungstique et phosphomolybdique, l'iodure de bismuth et l'iodure de potassium. Avec le tannin, cette solution précipitait également et le précipité formé était soluble dans les acides et dans l'alcool. Avec le chlorure d'or, cette solution, même très étendue, donnait un précipité jaune;

le chlorure de platine agissait de la même façon et le chloroplatinate formé cristallisait dans l'eau en donnant des cristaux jaunes rougeâtres, très bien formés. La solution aqueuse de chlorhydrate de CHÉLILYSINE précipitait encore par le réactif de Mayer et le précipité était blanc, soluble dans l'acide acétique et dans un excès d'iodure de potassium.

En décomposant, par l'hydrogène sulfuré, le chloroaurate de CHÉLILYSINE et en évaporant la solution sous un dessiccateur, ORLOW obtint un chlorhydrate à peine coloré ; il parvint, en opérant dans un vase haut et étroit à la température de 40-50°, à l'obtenir en aiguilles groupées en étoiles.

En somme, les travaux d'ORLOW, manquent de précision. Il faudrait, pour pouvoir les compléter, opérer sur de grandes quantités de *Chelidonium majus* sec, vu la faible proportion dans laquelle se trouve la CHÉLILYSINE dans cette plante. .

Nous avons vu, à propos de la CHÉLIDONINE, qu'il restait à déterminer la teneur de cette base en eau de cristallisation, les avis étant très différents à ce sujet. Ainsi, EJKMANN opérant à la température de 100° avait trouvé pour la CHÉLIDONINE, quelques traces d'eau seulement (exactement 0,02 à 0,07 0/0) ; WILL et HENSCHKE, au contraire, en avaient obtenu, le premier 4,89 0/0, le second 3,60 0/0. Les mêmes essais ayant eu lieu à la température de 125°, EJKMANN trouva que la perte en poids de la substance analysée était de 3 à 4,40 0/0, la proportion établie par HENSCHKE, en opérant dans les mêmes conditions, étant 4,80 0/0.

En présence de ces différences notables, WINTGEN (122), en 1901, reprit cette question. Il parvint à des résultats presque semblables à ceux qu'avait trouvés EJKMANN, soit : à 100°, 0,81 0/0 de perte et à 125°, 4,83 0/0. Il confirma ainsi l'exactitude de la formule : $C^{20}H^{19}NO^5 + H^2O$ du produit. D'ailleurs, WINTGEN, pour s'assurer du fait, fit une analyse de la CHÉLIDONINE simplement desséchée à l'air. Il obtint les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :		Calculé pour :
	I	II	$C^{20}H^{19}NO^5 + H^2O$
C	64,40 %	64,61 %	64,70 %
H	5,73 -	—	5,66 -
N	—	3,62 %	3,77 -

Cette analyse confirma donc la formule $C^{20}H^{19}NO^5 + H^2O$ attribuée par HENSCHKE et SELLE à la CHÉLIDONINE.

Une autre question était restée pendante : celle de la teneur de la PROTOPINE en hydrogène. En effet, certains auteurs avaient trouvé

pour la PROTOPINE, la formule $C^{20}H^{19}NO^5$ (HESSE, EJKMANN), d'autres : $C^{20}H^{17}NO^5$ (SELLE, KÖNIG et TIETZ).

WINTGEN, désirant trancher la question d'une façon définitive, entreprit de nouvelles recherches dans ce sens. Il fit venir des usines MERCK les résidus de la préparation industrielle de la CHÉLÉDONINE. De ces résidus, il isola tout d'abord la PROTOPINE. Il la sépara de la CHÉLÉRYTHRINE et des autres alcaloïdes qu'elle contenait encore ainsi que des matières résineuses, en traitant le tout par l'éther acétique dans lequel les diverses bases sont différemment solubles. Il utilisa ensuite l'insolubilité dans l'éther de la PROTOPINE cristallisée. Enfin, il termina de purifier ce dernier alcaloïde par cristallisations dans un mélange de chloroforme et d'alcool. Il obtint de cette manière, de la PROTOPINE, 1° en cristaux incolores, très réfringents, monocliniques ; 2° en mamelons composés de fins cristaux enchevêtrés. Ces deux formes fondaient indistinctement à 207°.

L'analyse de la PROTOPINE pure donna à WINTGEN les résultats suivants :

Chiffres trouvés :					
	I	II	III	IV	V
C	67,97%	67,75 %	67,84 %	67,95 %	68,04%
H	5,43 -	—	5,46 -	—	5,58 -
N	—	4,31 -	—	3,91 -	—
Calculé pour :					
$C^{20}H^{19}NO^5$					
C	67,98 %				
H	5,38 -				
N	3,96 -				

Les chiffres trouvés en analysant les sels d'or et de platine de la PROTOPINE s'accordèrent en outre avec la formule $C^{20}H^{19}NO^5$ quant à la teneur en or et en platine. Ce fait permet donc à WINTGEN d'adopter définitivement pour la PROTOPINE la formule $C^{20}H^{19}NO^5$.

Reprenant ensuite la CHÉLÉRYTHRINE qu'il venait de séparer de la PROTOPINE, il la purifia par cristallisations répétées dans un mélange d'éther acétique et d'alcool. Il parvint ainsi à recueillir de la CHÉLÉRYTHRINE en cristaux incolores, anhydres, fondant à 203-204°. Une analyse de cette base, de son sulfate, de ses sels d'or et de platine, lui permirent de confirmer l'exactitude de la formule $C^{20}H^{17}NO^5 + C^2H^5.OH$ de la CHÉLÉRYTHRINE, déjà établie par KÖNIG et TIETZ.

Enfin, en utilisant le procédé indiqué par SELLE, WINTGEN

isola encore des résidus de MERCK, la γ -HOMOCHÉLIDONINE qu'il purifia en la faisant cristalliser dans l'éther acétique. Il l'obtint en aiguilles groupées en paquets, ainsi qu'en gros cristaux se conservant bien à l'air. Les uns et les autres fondaient à 160° , mais après avoir été fondus, puis refroidis, ils ne fondaient plus ensuite qu'à $169-170^{\circ}$. Le même fait venait d'être remarqué par FISCHER qui avait opéré sur de la β -HOMOCHÉLIDONINE extraite du *Sanguinaria canadensis* et de l'*Eschscholtzia californica*. Par recristallisation dans l'alcool, les cristaux de β -HOMOCHÉLIDONINE fusible à 160° , changeaient de forme ; ils ne fondaient plus qu'à $169-170^{\circ}$ et s'effleurissaient à l'air. Ces derniers, après avoir été séchés à l'air libre et redissouts dans l'éther acétique, cristallisaient de nouveau dans la forme inaltérable à l'air, fusible à 160° .

Les cristaux fusibles à $169-170^{\circ}$ étaient de la γ -HOMOCHÉLIDONINE. Portés à la température de 100° , ils perdirent 5,93 et 5,97 0/0 de leur poids. La formule : $2C^{21}H^{23}NO^5 + C^2H^2.OH$ correspond à une perte de 5,87 0/0. Les analyses de la β et de la γ -HOMOCHÉLIDONINE, préalablement desséchées à 100° , donnèrent à WINTGEN les résultats suivants :

Chiffres trouvés :

Cristaux de β - HOMOCHÉLIDONINE, obtenus dans l'éther acétique.			Cristaux de γ - HOMOCHÉLIDONINE, obtenus dans l'alcool.		
	I	II	III	IV	V
C	68,11 %	68,16 %	68,55 %	68,45 %	68,54 %
H	6,94 -	6,88 -	6,57 -	6,87 -	6,68 -
N	—	—	3,97 -	—	—

Calculé pour :

	$C^{21}H^{23}NO^5$
C	68,29%
H	6,23 -
N	3,80 -

Cet auteur prépara et analysa encore le chloroaurate de β -HOMOCHÉLIDONINE (P. F. : $159-160^{\circ}$) et celui de γ -HOMOCHÉLIDONINE (P. F. 169°). Dans les deux cas il obtint, par cristallisation dans l'alcool, des produits cristallisés groupés en mamelons, d'une couleur rouge sang, absolument semblables, anhydres et fondant tous deux à 187° . Les résultats analytiques fournis par ces deux sels furent les suivants :

Chiffres trouvés :

	Pour le chloroaurate de β - HOMOCHÉLIDONINE			Pour le chloroaurate de γ - HOMOCHÉLIDONINE	
	I	II		I	II
C	35,38 %	—		35,38 %	—
H	4,42 -	—		4,00 -	—
Au	—	27,63 %		—	27,80 %

Calculé pour :



C	- 35,56 %
H	3,39 -
Au	27,74 -

Les sels de platine, traités de la même façon donnèrent exactement les mêmes résultats pour la β - HOMOCHÉLIDONINE et la γ - HOMOCHÉLIDONINE, ceci confirmant par conséquent les résultats obtenus avec le chloroaurate de chacune de ces bases. Ces faits permirent à WINTGEN d'affirmer avec SCHMIDT (106) qui avait surveillé l'exécution de tous ces travaux que la β -HOMOCHÉLIDONINE et la γ -HOMOCHÉLIDONINE sont deux bases isomères.

WINTGEN chercha aussi à isoler du *Chelidonium majus* la SANGUINARINE dont avait parlé KOENIG. Il y parvint en partie seulement. Comme SELLE, il obtint en effet un chlorhydrate ayant l'aspect d'une poudre rouge sang, cristalline. Cette poudre, examinée au microscope, paraissait composée d'un mélange formé en majeure partie d'un sel rouge amorphe et de quelques cristaux jaunes, transparents. N'ayant à sa disposition qu'une quantité très minime de ce mélange de chlorhydrates, WINTGEN dût renoncer à en isoler la SANGUINARINE pure.

Ce fut SCHMIDT (106), la même année, qui parvint à ce résultat. Depuis fort longtemps, il accumulait les résidus, provenant de chez MERCK, de l'extraction industrielle de la CHÉLIDONINE et en avait amassé une quantité relativement considérable. Il commença d'abord par débarrasser ces résidus de la CHÉLIDONINE, de la PROTOPINE, de la β et de la γ - HOMOCHÉLIDONINE ainsi que de la plus grande partie de la CHÉLÉRYTHRINE qu'ils contenaient. Ces résidus ainsi traités, formaient une masse résineuse brune que SCHMIDT reprit par l'acide acétique dilué. Il précipita ensuite par l'ammoniaque la solution rouge foncé obtenue et recueillit, de la sorte, un précipité blanc grisâtre. Il le lava, le sécha et le traita par l'éther acétique. Il agita ensuite avec de l'eau additionnée d'acide acétique la solution ainsi préparée, évapora au bain-marie, afin de chasser l'éther

acétique et précipita enfin par le rhodanate de potasse. Comme il avait observé auparavant, en opérant sur de la SANGUINARINE isolée du *Sanguinaria canadensis*, que le rhodanate de cette base est peu soluble dans l'alcool, alors que le rhodanate de CHÉLÉRYTHRINE y est au contraire très soluble, il utilisa cette propriété pour séparer les deux bases. Les rhodanates formés furent donc traités par l'alcool chaud et SCHMIDT, après avoir ajouté à la solution alcoolique chaude un petit excès de rhodanate de potasse, laissa refroidir le tout et l'abandonna à la cristallisation à l'air libre. Il obtint ainsi de longues aiguilles rouge sombre de rhodanate de SANGUINARINE. Après une nouvelle cristallisation effectuée dans les mêmes conditions, il parvint finalement à obtenir un sel pur dont il isola la base libre. Il fit cristalliser cette dernière, à deux reprises différentes, dans un mélange d'alcool et de chloroforme et recueillit des aiguilles incolores, groupées en paquets et fondant entre 211 et 213°. Par leur point de fusion et leurs réactions, ces aiguilles correspondaient à la SANGUINARIA-SANGUINARINE.

La CHELIDONIUM-SANGUINARINE était une base anhydre ; après avoir été desséchée à 100°, son analyse fournit à SCHMIDT les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :	Calculé pour :
	I	$2 [C^{19}H^{15}NO^4] + C^2H^5.OH$
C	70,45 %	70,78 %
H	5,20 -	5,05 -

Il est à remarquer que les analyses de la SANGUINARINE, diffèrent suivant l'état de cristallisation de cette base ; ainsi, les chiffres que trouva KÖENIG lors de l'analyse de la SANGUINARINE concordaient avec la formule : $2 (C^{19}H^{15}NO^4) + H^2O$; les résultats obtenus par TIETZ, en analysant cette même base, correspondaient à la formule : $C^{19}H^{15}NO^4 + H^2O$. Enfin, FISCHER, d'après les chiffres qu'il trouva pour la base fondant à 211° fixa ainsi sa formule : $2 (C^{19}H^{15}NO^4) + C^2H^5.OH$. Celle trouvée par SCHMIDT était semblable à cette dernière.

Les travaux de SCHMIDT, comme nous venons de le voir, suppriment les doutes qui existaient par suite de ces différences apparentes. La SANGUINARINE suivant son état de cristallisation, contient soit une demi, soit une molécule d'eau de cristallisation, soit encore une molécule d'alcool. En outre, SCHMIDT nous fixe définitivement sur la présence certaine de la SANGUINARINE dans le *Chelidonium majus*.

Avant de terminer l'étude du *Chelidonium majus* nous croyons utile de rappeler ici, les travaux de SCHLOTTERBECK (101) sur la matière colorante qu'il retira du *Stylophorum diphyllum*. Selon lui, cette matière qui n'est autre, dit-il, que de la BERBÉRINE, serait absolument identique, avant sa purification, à la CHÉLIDOXANTHINE de PROBST. Cela reviendrait à dire que le *Chelidonium majus* contiendrait, lui aussi, de la BERBÉRINE et que, par suite, le nom de CHÉLIDOXANTHINE pourrait être abandonné. D'autre part, il y aurait tout lieu de supposer, d'après ce qui précède, que la base impure désignée par PROBST, sous le nom de CHÉLILYSINE et qui accompagne toujours la CHÉLIDOXANTHINE, serait vraisemblablement un des nombreux produits d'oxydation de la BERBÉRINE étudiés par GADAMER (30). Un fait semblable se présente, par exemple, dans l'épine-vinette qui contient, à côté de la BERBÉRINE, de l'OXYACANTHINE et de la BERBÉRAMINE.

En résumé, les nombreux travaux dont nous venons de faire l'analyse, nous permettent de dresser la liste suivante des alcaloïdes isolés jusqu'ici dans le *Chelidonium majus* :

PROTOPINE	$C^{20}H^{19}NO^5$	P. F : 207°
CHÉLIDONINE	$C^{20}H^{19}NO^5 + H^2 O$	— 135-136°
α -HOMOCHÉLIDONINE	$C^{21}H^{21}NO^5$	— 182°
β -HOMOCHÉLIDONINE	$[C^{21}H^{23}NO^5]$	— 159-160°
CHÉLÉRYTHRINE	$C^{21}H^{17}NO^4 + C^2 H^5 OH$	— 203-204°
SANGUINARINE	$2 [C^{19}H^{15}NO^4] + C^2 H^5 OH$	— 211°
CHÉLIDOXANTHINE (Berbérine)	Pas analysé.	Pas déterminé
CHÉLILYSINE	—	—

PHARMACOLOGIE. — Les thérapeutes d'antan, employaient le *Chelidonium majus* à l'intérieur, sous forme de décoction, contre les maladies de la rate. DIOSCORIDE recommande de l'employer avec le vin blanc et l'anis : « *Radix cum aniso et vino albo potu regio morbo medetur* ». PLINE parlant de son administration ait : « *Usi sunt quidam radice ejus ad regium morbum a jecoris obstructione profisciscentem, in vino albo eam potui exhibentes cum aniso* ». LEMERY dit, en parlant de cette drogue, qu'elle est efficace pour les obstructions du foie, de la rate, des urètères, qu'elle lâche le ventre et excite l'urine.

Il est à remarquer que les anciens n'employaient cette drogue à l'intérieur, qu'après l'avoir fait bouillir.

Ils la prescrivaient aussi à l'extérieur, utilisant son action rubéfiante en appliquant les feuilles sur la peau.

En 1882, parut une communication de THIEBAULT (113) d'après

laquelle un homme de Lexington (Kentuky) condamné par les médecins comme tuberculeux, se serait guéri en absorbant, pendant un certain temps, une alcoolature de racines de Chélidoine.

Cette plante est actuellement inusitée en France. Elle figurait dans les éditions I et 3 de notre Codex Medicamentarius.

Le *Chelidonium majus* figure dans les Pharmacopées suivantes : Allemagne (édition 1) ; Belgique (éditions 1 et 2) ; Grèce (toutes éditions) ; Hollande (éditions 1 et 2) ; Hongrie (édition 1) et Mexique (édition 4).

ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA, CHAM.

CARACTERES BOTANQUES (1). — Herbe vivace, un peu scabre, glaucescente, rameuse-dichotome. Rameaux le plus souvent étalés, 30-60 cm. long. Feuilles petites pour la plante et peu nombreuses, dispersées, tri-pinnatifides, de formes variées dans un même exemplaire, ou étroites, linéaires-aigues, ou lancéolées, ou oblongues et aigues, ou sub-obtuses, ou spatulées oblongues obtuses, les derniers lobes trilobés, celui du milieu presque toujours plus large et plus court. Fleurs terminales régulières; sépales 2, soudés par la marge, formant une mytre caduque, conique, 3-4 mm. long; pétales 4, petits pour la plante, triangulaires, d'un beau jaune, maculés d'orange à la base, se recouvrant les uns les autres; étamines nombreuses, orangées, filaments très courts, plus ou moins fixés à la base des pétales; stigmates 4, inégaux. Fruit, capsule 5-6 cm. long, uniloculaire, cylindrique, en silique à dix nervures, déhiscente par 2 valves s'ouvrant de la base au sommet et rejetant les graines. Graines globuleuses, distinctement réticulées.

ORIGINE. — Cette plante fut découverte en Californie en 1792, par MENZIES et QUOCINO, lors du voyage de VAUCOUVER; un Mexicain lui donna le nom de *Chelidonium multifidum*. Plus tard, CHAMISSO, en faisant son voyage autour du monde, en compagnie du Docteur ESCHSCHOLTZ, choisit pour cette espèce, en l'honneur de son compagnon, le nom d'*Eschscholtzia*, et depuis ce nom prévalut.

AIRE GEOGRAPHIQUE DE REPARTITION. — *L'Eschscholtzia californica* croît à l'état sauvage dans tout le sud du Mexique et dans l'Amérique du sud, dans les terrains rocaillieux et secs. Cette plante devient vivace en Algérie; en France elle est cultivée comme plante d'ornement.

ALCALOÏDES

Déjà en 1837, alors qu'il étudiait en collaboration avec PROBST, la composition chimique du *Chelidonium majus* et du *Glaucium luteum*, WALTZ (117), ayant à sa disposition une petite quantité d'*Eschscholtzia californica*, réussit à isoler de la tige et des feuilles de cette plante un alcaloïde blanc; mais, ses recherches s'arrêtèrent là.

Reprenant ces travaux, WALTZ, en 1842, traita séparément, d'une part, la racine, d'autre part, les tiges et les feuilles.

(1). — D'après ENGLER. Pflanzen Familien 1909, T. IV. 104; page 154.

Après avoir pulvérisé grossièrement de la racine sèche d'*Eschscholtzia californica*, il l'épuisa au bain-marie avec une solution aqueuse d'acide acétique. Il réussit ainsi à recueillir une liqueur jaune rouge, de saveur amère et brûlante. Il la filtra et la précipita par l'ammoniaque. Il se forma un précipité violet qui fut rassemblé, lavé, séché et dissout, en partie, dans l'éther. Dans la solution éthérée, WALTZ fit passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux et sec. Il obtint de la sorte un précipité rouge qu'il sépara par filtration. Le chlorhydrate ainsi obtenu n'était pas pur. Dissout dans l'eau, il formait une solution d'un rouge sang que l'ammoniaque décolorait en partie, avec formation d'un précipité grisâtre. WALTZ essaya de le purifier en le faisant dissoudre dans l'éther, puis en traitant la solution éthérée par un courant d'acide chlorhydrique gazeux. Il fit redissoudre dans l'eau, le précipité obtenu de cette manière, précipita encore la solution en y ajoutant de l'ammoniaque et répéta ces divers traitements jusqu'à ce que le précipité fut incolore et insipide. Il obtint finalement un ALCALOÏDE BLANCHÂTRE, à reflets violets, qui formait avec les acides des sels d'un rouge vif, cristallisables, solubles dans l'eau qu'ils coloraient en rouge sang.

WALTZ reprit ensuite la solution éthérée débarrassée des chlorhydrates, par filtration, et l'évapora. Il fit dissoudre le résidu de l'évaporation dans l'acide acétique et précipita cette solution par l'ammoniaque. Le produit ainsi séparé fut lavé avec de l'eau ammoniacale, redissout dans l'acide acétique et enfin précipité à nouveau par l'ammoniaque. Il répéta ces opérations jusqu'à ce que l'eau de filtration ammoniacale devint incolore. La solution acétique perdit les dernières traces de coloration par le noir animal. Après ces opérations, l'alcaloïde se présenta sous la forme d'une poudre blanche, presque insipide, à peine soluble dans l'eau et donnant avec les acides des sels incolores.

Le filtratum ammoniacal provenant de la liqueur mère fut neutralisé exactement par l'acide acétique, puis additionné de tannin. Il se forma alors un précipité qui, après lavage et séchage, fut mélangé avec de la chaux éteinte. L'auteur reprit ensuite ce mélange et l'épuisa par de l'alcool chaud, puis, dans les solutions alcooliques alcalines ainsi obtenues il fit passer un courant d'acide carbonique afin d'en séparer l'excès de chaux. Il filtra, distilla la plus grande partie de l'alcool et finalement évapora à sec. Le résidu de l'évaporation fut traité par l'eau bouillante, jusqu'à épuisement. Les solution réunies furent de nouveau évaporées à sec et épuisées par l'éther, afin de séparer une petite quantité de matière colorante insoluble. Après évaporation, la solution éthérée lui fournit une masse

cristalline donnant une coloration violette en présence de l'acide sulfurique concentré, légèrement soluble dans l'eau bouillante qui possédait alors une saveur amère très prononcée, soluble aussi dans l'alcool en donnant une solution également amère. Les solutions aqueuses étendues de ce produit ne précipitaient pas par l'ammoniaque, mais en solution concentrée il se produisait, en présence de ce réactif, un précipité abondant, floconneux, blanc. Ce produit se combinait aux acides pour donner des sels incolores, très solubles dans l'eau. Les solutions à 1 0/0 coloraient l'acide sulfurique en beau violet. En résumé, WALTZ retira de la racine de l'*Eschscholtzia californica*, les trois bases suivantes :

- 1° Un ALCALOÏDE donnant des SELS ROUGES avec les acides ;
- 2° Un ALCALOÏDE BLANC, soluble dans l'eau et formant avec les acides des sels blancs ;
- 3° Un ALCALOÏDE BLANC, amer, légèrement soluble dans l'eau bouillante et SE COLORANT EN VIOLET AU CONTACT DE L'ACIDE SULFURIQUE.

Après avoir étudié le contenu chimique de la racine de l'*Eschscholtzia californica*, WALTZ examina les tiges et les feuilles de cette plante. Il n'y trouva que les deux derniers alcaloïdes désignés ci-dessus. Ce n'est que plus tard, en opérant sur de l'*Eschscholtzia californica* récolté à l'automne, qu'il parvint à isoler des parties aériennes, l'ALCALOÏDE qui forme des SELS COLORÉS EN ROUGE VIF.

A la fin de sa communication, WALTZ, en parlant de l'alcaloïde qui donnait des sels rouges avec les acides, crût à son analogie avec la « SANGUINARINE » (1) découverte par DIANA (17) dans la racine du *Sanguinaria canadensis*, avec la PORPHYROXINE trouvée par MERCK dans l'Opium et avec la « CHÉLÉRYTHRINE » (2) isolée par PROBST du *Chelidonium majus* et du *Glaucium luteum*.

WALTZ rapprocha également la BASE légèrement soluble dans l'eau bouillante et COLORANT L'ACIDE SULFURIQUE EN VIOLET, de certaine substance, dit-il, trouvée dans l'Opium. Mais, il n'affirma rien.

Nous verrons par la suite qu'il s'agissait vraisemblablement, pour l'alcaloïde formant des sels colorés en rouge vif, d'un mélange de CHÉLÉRYTHRINE et de SANGUINARINE impures, et pour celui qui donne une coloration violette en présence de l'acide sulfurique, de PROTOPINE très impure. Quant au troisième alcaloïde, il est difficile, faute de données plus précises, de le rapprocher d'un des alcaloïdes trouvés depuis dans l'*Eschscholtzia californica*.

En 1861, WALTZ (118) établit la présence, dans cette plante, d'acide succinique.

(1) Voir note 1 page .

(2) Voir note page 87.

De 1861 à 1888 il ne parut rien sur le contenu chimique de l'*Eschscholtzia californica*. A cette dernière date et à la suite des expériences de ZACCHARIANS (124) qui établit le pouvoir narcotique de l'*Eschscholtzia californica*, BARDET et ADRIAN (4) recherchèrent le principe actif de la plante.

Ils traitèrent l'*Eschscholtzia californica* par l'eau, obtenant ainsi un extrait acide dans lequel l'ammoniaque ajouté en léger excès produisit un précipité. L'ayant lavé et séché, ils firent dissoudre ce précipité dans l'eau additionnée d'acide chlorhydrique. La solution obtenue précipita par l'ammoniaque et les auteurs reconnurent au précipité ainsi formé des propriétés basiques. Malheureusement, la quantité recueillie était trop minime pour permettre de l'identifier. BARDET et ADRIAN reprirent ensuite le filtratum ammoniacal; ils l'agitèrent avec du chloroforme. Par évaporation de la solution chloroformique obtenue, ils retirèrent une substance résinoïde, gommeuse qu'ils reprirent aussitôt par l'eau chargée d'acide chlorhydrique afin de la débarrasser des matières résineuses. La solution acide filtrée leur permit d'isoler finalement une base qui réduisait l'acide iodique, donnait un précipité violet avec le réactif de Froehde et une coloration jaune orange avec l'acide azotique, réactions analogues à celles que produit la MORPHINE, dans les mêmes conditions.

Ils reprirent ensuite la liqueur ammoniacale épuisée par le chloroforme et la traitèrent par le tannin. Il se produisit encore un abondant précipité qu'ils prirent pour un glucoside.

BARDET et ADRIAN, ayant recommencé, parallèlement avec la MORPHINE, l'étude des réactions de la base qu'ils venaient d'isoler, constatèrent que les résultats étaient absolument identiques pour les deux produits et conclurent à la présence de la MORPHINE dans l'*Eschscholtzia californica*.

C'était la première fois que l'on rencontrait de la MORPHINE dans une Papavéracée autre que le *Papaver somniferum*, aussi la découverte fit-elle sensation.

En raison de l'importance de ce fait, REUTER (93), l'année suivante, en 1899, publia les résultats de recherches faites spécialement dans le but d'établir si l'*Eschscholtzia californica* contenait réellement de la MORPHINE.

REUTER opéra sur la plante sèche et pulvérisée. Il la traita tout d'abord par l'éther de pétrole et obtint ainsi une masse brune, épaisse qu'il épuisa par de l'eau additionnée d'acide chlorhydrique. La solution chlorhydrique précipitait par l'iodure de potassium ioduré; traitée par un alcali, elle donnait un corps qui se colorait

en jaune en présence, soit de l'acide sulfurique concentré, soit de l'acide azotique et qui ne réduisait par l'acide iodique comme le fait la MORPHINE.

La poudre d'*Eschscholtzia californica* épuisée par l'éther de pétrole fut traitée par l'éther ordinaire et l'extrait obtenu fournit à REUTER un alcaloïde qui, en solution chlorhydrique, présenta les réactions suivantes :

ALCALOÏDE DISSOUT

PAR L'ÉTHÉR

MORPHINE

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration bleue violette intense.	Aucune coloration.
ACIDE AZOTIQUE :	Coloration jaune.	Coloration rouge orange.
RÉACTIF de FROEHDE :	Coloration bleue violette intense.	Coloration violette.
PERCHLORURE de FER :	Aucune coloration.	Coloration bleue.
PERCHLORURE de FER et FERRICYANURE de POTASSIUM :	Réduction avec coloration bleue.	Réduction avec coloration bleue.
ACIDE IODIQUE :	Réduction faible.	Réduction abondante.
AMMONIAQUE :	Soluble.	Très peu soluble.

L'*Eschscholtzia californica* épuisé par l'éther de pétrole et par l'éther donna ensuite avec l'alcool un produit qui, traité par une solution aqueuse d'acide chlorhydrique fournit un tannin dont REUTER se débarrassa en traitant l'extrait obtenu par l'acétate de plomb et en épuisant par l'alcool amylique chaud la masse formée. Ce dernier dissolvant fournit un résidu abandonnant à l'eau un produit précipitable par l'iodure de potassium ioduré et que REUTER prit pour un glucoside. Le même résidu épuisé par l'eau aciculée avec de l'acide chlorhydrique, lui donna un alcaloïde qui présenta les réactions suivantes :

ALCALOÏDE DISSOUT

PAR L'ALCOOL

MORPHINE

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration violette.	Aucune coloration.
ACIDE AZOTIQUE :	Coloration jaune.	Coloration rouge orange.
RÉACTIF d'ERDMANN :	Aucune coloration.	Coloration rougeâtre, puis bleue et orangée.
PERCHLORURE de FER :	Aucune coloration.	Coloration bleue.
PERCHLORURE de FER et FERRICYANURE de POTASSIUM :	Réduction avec coloration bleue.	Réduction avec coloration bleue.
ACIDE IODIQUE :	Aucune réduction.	Réduction.

En considérant les résultats de ces recherches, on peut en déduire que l'*Eschscholtzia californica* ne contient aucun alcaloïde présentant toutes les réactions caractéristiques de la MORPHINE. Il contient deux alcaloïdes dont l'un, au contact de l'acide sulfurique se colore simplement en jaune et l'autre fournit une coloration violette. Ce dernier, selon toute apparence, devait être de la PROTOPINE impure, semblable à celle déjà trouvée par WALTZ, mais REUTER ne le dit pas.

Il est facile de se rendre compte, que seules, parmi toutes les réactions caractéristiques de la MORPHINE, celles indiquées par BARDET et ADRIAN étaient à peu près identiques à celles obtenues avec les alcaloïdes isolés par REUTER, lors des épuisements par l'éther et par l'alcool. Par contre, l'action de l'acide sulfurique concentré, de l'ammoniaque et du perchlorure de fer étaient bien différentes, aussi REUTER conclut-il à l'absence de la MORPHINE dans l'*Eschscholtzia californica*.

Peu de temps après, en 1890, DANCKWORT (18), à qui la présence de la MORPHINE dans l'*Eschscholtzia californica* avait paru aussi présenter un intérêt capital, entreprit des recherches dans le but d'établir sa présence ou non dans cette plante.

Il épuisa par l'alcool additionné d'acide acétique la plante sèche et grossièrement pulvérisée. L'épuisement se fit d'abord à froid, puis à chaud. Il réunit les liqueurs alcooliques, les évapora en consistance d'extrait et reprit ce dernier par l'eau acidulée par l'acide acétique, afin d'en séparer les matières résineuses, la chlorophylle, etc... Après avoir ajouté un excès de soude dans la solution filtrée, il recueillit un précipité. Il le lava, mais malgré tout, ce précipité resta fortement coloré en brun. Pour le purifier, DANCKWORTT le fit dissoudre dans l'acide chlorhydrique fortement dilué, puis il précipita par l'ammoniaque la solution obtenue. Il fit redissoudre une dernière fois ce précipité dans l'eau additionnée d'acide chlorhydrique et traita la solution par le chlorure de platine. Il se forma aussitôt un précipité abondant que DANCKWORTT décomposa par l'hydrogène sulfuré. Il obtint, dans ces conditions, une liqueur jaunâtre dans laquelle l'ammoniaque fit apparaître un précipité coloré, ce dernier, épuisé par l'alcool, abandonna un alcaloïde dont les solutions salines précipitaient par le réactif de Dragendorff. Cet alcaloïde présentait des réactions nettement différentes de celles de la MORPHINE.

Le filtratum ammoniacal provenant de la séparation de l'alcaloïde ne précipitait plus par l'iodure de potassium et de bismuth.

La liqueur extractive du début, dans laquelle la soude avait provoqué la formation d'un précipité, fut filtrée par DANCKWORTT, puis agitée avec du chloroforme, jusqu'à épuisement. Après distillation du chloroforme, le résidu fut presque entièrement dissout dans l'eau additionnée d'acide chlorhydrique. La solution, après avoir été filtrée, fut précipitée par l'ammoniaque et le précipité lavé à l'eau. DANCKWORTT le fit cristalliser ensuite jusqu'à ce qu'il ait perdu toute teinte jaunâtre. Il obtint finalement des cristaux incolores, fondant à 204-205° et dormant les réactions suivantes, en présence des réactifs généraux des alcaloïdes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration bleu violet devenant peu à peu bleu vert.
ACIDE AZOTIQUE concentré :	Coloration jaune.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration violet clair, se transformant rapidement en bleu foncé, puis bleu vert et enfin jaune vert.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration verte avec des stries violettes, passant rapidement au bleu bluet puis au bleu vert et au vert.
SULFATE DE VANADIUM :	Coloration vert intense devenant rapidement violette, puis bleu intense, très stable.

Ces réactions sont bien caractéristiques de la PROTOPINE.

La liqueur mère alcoolique donna encore à DANCKWORTT un petit nombre de cristaux groupés en mamelons. Ils avaient un point de fusion différent et d'autres réactions que ceux dont nous venons de parler maintenant. Mais, ni le point de fusion 196°, ni les réactions ne permettaient de les rapprocher de la MORPHINE,

DANCKWORTT reprit encore la liqueur alcaline qu'il avait épuisée par le chloroforme. Afin d'en isoler la petite quantité de MORPHINE qu'elle aurait pu contenir, il y ajouta du chlorure d'ammonium. Il se forma un précipité qu'il fit dissoudre dans l'eau acidulée par l'acide chlorhydrique. Il traita par l'ammoniaque, la solution ainsi obtenue et obtint un précipité qu'il fit sécher, puis dissoudre dans l'alcool bouillant. Une partie seulement du précipité fut dissoute. La partie insoluble, traitée par l'eau additionnée d'acide chlorhydrique, donna une solution ne précipitant pas par le réactif de Dragendorff. Elle fut rejetée. Reprenant alors la solution alcoolique, DANCKWORTT l'évapora à siccité, fit dissoudre le résidu dans de l'eau contenant de l'acide chlorhydrique et ajouta à la liqueur obtenue, une solution de chlorure de platine. Après avoir décomposé par l'hydrogène sulfuré le sel double ainsi formé, il

lui resta une solution jaune qui précipita par l'ammoniaque. Le précipité fut lavé, puis dissout dans une solution aqueuse chlorhydrique. La solution ainsi obtenue, précipitait par le réactif de Dragendorff et présentait, au contact des réactifs généraux des alcaloïdes, les réactions suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration jaunâtre.
ACIDE AZOTIQUE concentré :	Coloration jaune.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration brun sale passant rapidement au brun jaunâtre.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration orange.
SULFATE DE VANADIUM :	Coloration brunâtre, puis jaune brunâtre.

D'après ces réactions, ce produit devait être vraisemblablement le même que celui que SELLE venait d'isoler du *Chelidonium majus* sous le nom d'alcaloïde II. (Voir page 95).

Enfin, DANCKWORTT filtra la solution alcoolique qu'il venait de traiter par l'hydrogène sulfuré et, en l'agitant à différentes reprises avec du chloroforme, il parvint encore à en isoler un corps dont les solutions chlorhydriques précipitaient par le réactif de Dragendorff, mais dont les réactions n'étaient pas celles de la MORPHINE.

En résumé, DANCKWORTT établit : 1° qu'il est impossible de retirer de l'*Eschscholtzia californica* un alcaloïde dont toutes les réactions concordent avec celles de la MORPHINE ; 2° que cette plante contient au moins cinq alcaloïdes, dont l'un est identique à la PROTOPINE et dont un autre se rapproche de l'alcaloïde II de SELLE. Par contre, il ne put parvenir à prouver l'existence de la CHÉLÉRYTHRINE, signalée par WALTZ dans cette plante.

Il est intéressant de remarquer que les résultats obtenus par DANCKWORTT confirmaient l'hypothèse émise par SELLE, sur la présence de la PROTOPINE dans toutes les Papavéracées.

Nous avons vu précédemment que BATTANDIER (5), en 1892, au cours de ses travaux sur les alcaloïdes du *Glaucium luteum* avait été surpris de rencontrer de la FUMARINE dans cette plante, cet alcaloïde n'ayant été trouvé jusque là que dans les Fumariacées. BATTANDIER étendit ses recherches à l'*Eschscholtzia californica* et parvint à en extraire un alcaloïde donnant avec l'acide sulfurique la coloration violette caractéristique de la FUMARINE.

En 1895, le même auteur (6), opéra sur des racines d'*Eschscholtzia californica* provenant d'Algérie, où cette plante est vivace ; il obser-

va qu'elle possédait un latex semblable à celui que contient le *Chelidonium majus* et riche, comme lui, en « CHÉLÉRYTHRINE » (1).

D'une part, la présence commune de la « CHÉLÉRYTHRINE » (1) dans l'*Eschscholtzia californica* et dans le *Chelidonium majus*, d'autre part, les résultats des travaux de DANCKWORTT, permettaient de supposer que d'autres bases, parmi toutes celles isolées de ces deux plantes, pouvaient être les mêmes.

Pour s'en assurer, WINTGEN (121), en 1898, chercha à isoler les bases de l'*Eschscholtzia californica*.

WALTZ ayant indiqué que la « CHÉLÉRYTHRINE » (1) se trouvait principalement dans les racines de l'*Eschscholtzia californica*, WINTGEN traita celles-ci séparément. Après les avoir pilées, il les épuisa par l'eau additionnée d'acide sulfurique, évapora au bain-marie la liqueur obtenue, puis filtra. Dans le filtratum il précipita l'excès d'acide sulfurique par l'acétate de plomb, éliminant en même temps les matières gommo-résineuses. Il fit ensuite passer un courant d'hydrogène sulfuré dans la masse liquide, afin d'en séparer l'excès de plomb. Après filtration, il eut un liquide clair et jaune qui précipitait abondamment par l'ammoniaque en donnant un produit gris ne contenant que des traces de matières organiques (essai au rouge sur une lame de platine). La solution alcaline filtrée, fut agitée avec du chloroforme et le résidu de l'évaporation de la solution chloroformique repris par l'éther acétique. Ce dernier dissolvant abandonna tout d'abord des cristaux jaunes, fusibles à 152° (après plusieurs cristallisations 154°). Par suite d'une évaporation plus avancée, il retira de cette même solution des cristaux d'un gris sale, fondant entre 170 et 190°, ce qui indique, à priori, qu'il s'agissait d'un mélange de bases. WINTGEN fit alors évaporer la solution à sec, il reprit le résidu par l'eau additionnée d'acide sulfurique et précipita de nouveau par l'ammoniaque. Le précipité traité par un mélange de chloroforme et d'alcool lui donna deux sortes de cristaux : des mamelons ternes et des cristaux très réfringents, colorés en jaune et fondant à 199°. Leur forme cristalline, leur dureté, leur réfringence, rappelaient la PROTOPINE qu'il avait isolée du *Glaucium luteum*. Les réactions colorées étaient absolument identiques à celles trouvées par SELLE (107) pour cet alcaloïde. De plus, cette base nouvellement précipitée était soluble dans l'éther dont elle se séparait presque aussitôt sous forme de cristaux et de produits mamelonnés.

WINTGEN reprit la première liqueur alcaline débarrassée, par

(1) Voir Note 1 page 87.

filtration, du précipité formé par l'ammoniaque. Il la soumit à des épuisements réitérés avec du chloroforme. Il évapora ensuite les solutions chloroformiques, reprit par l'éther acétique le résidu de l'évaporation et identifia, cette fois, à côté de quelques cristaux de PROTOPINE, une petite quantité de β -HOMOCHÉLIDONINE qui se sépara après un long repos. Finalement, il put obtenir une quantité suffisante de ces derniers cristaux pour faire l'évaluation de leur contenu en eau de cristallisation, préparer leur sel double d'or et essayer leur action sur les réactifs généraux des alcaloïdes.

A 100°, le poids de cette base restait invariable.

WINTGEN, ainsi que nous venons de le dire, prépara le sel double d'or et de β -HOMOCHÉLIDONINE. Il l'obtint sous forme d'une poudre rougeâtre, amorphe, incristallisable dans l'alcool. Desséché à la température de 100°, ce sel perdit 2,07 0/0 d'eau ; après fusion jusqu'à poids constant, il laissa 27,76 0/0 d'or, chiffres correspondant à la formule : $C^{24}H^{21}NO^5, HCl, AuCl^3 + H^2 O$ qui exige 2,03 0/0 d'eau et 27,83 0/0 d'or.

Dans la liqueur alcaline épuisée par le chloroforme et concentrée par évaporation, de même que dans le précipité ammoniacal, WINTGEN chercha en vain, par l'acide chlorhydrique et par l'acide sulfurique, à isoler la CHÉLÉRYTHRINE.

Après avoir examiné les racines de l'*Eschscholtzia californica*, cet auteur opéra sur les tiges et les feuilles qu'il traita exactement de la même manière que les racines. Il en isola également de la PROTOPINE et de la β -HOMOCHÉLIDONINE, mais en quantité bien plus faible et avec beaucoup plus de difficultés. Le résidu chloroformique, pour être obtenu à l'état cristallisé, dût être repris par l'alcool, la solution alcoolique saturée par de l'acide chlorhydrique gazeux et les chlorhydrates obtenus, redissouts dans l'eau. La solution aqueuse fut précipitée par l'ammoniaque. Le précipité fut ensuite dissout dans l'alcool bouillant qui abandonna deux sortes de cristaux, les uns fondant à 203° (PROTOPINE encore impure) et les autres en forme de plumes, fondant à 224°. Ces derniers furent obtenus en quantité insuffisante pour pouvoir être étudiés plus complètement.

Après évaporation complète de l'alcool que contenait la solution alcoolique débarrassée, par filtration, des chlorhydrates, le résidu fut épuisé par l'eau, la solution aqueuse précipitée par l'ammoniaque et le tout filtré. Le filtratum fut agité avec du chloroforme et les solutions chloroformiques réunies fournirent encore de la PROTOPINE et de la β -HOMOCHÉLIDONINE. WINTGEN identifia ces deux alcaloïdes par leurs points de fusion et leurs réactions colorées respectives.

Quant au dernier précipité ammoniacal, WINTGEN ne parvint pas à le faire cristalliser.

WINTGEN ne put pas déceler la présence de la CHÉLÉRYTHRINE dans les parties aériennes de l'*Eschscholtzia californica*.

En résumé, WINTGEN retira de cette plante : 1° de la PROTOPINE impure (P. F. : 203°) sans établir sa composition chimique ; 2° de la β -HOMOCHÉLIDONINE dont il prépara et analysa le sel double d'or ; 3° un produit basique, fusible à 154° et 4°, une base fondant à 224°. Il n'y trouva ni MORPHINE, ni CHÉLÉRYTHRINE.

Un peu plus tard, FISCHER (28), en 1901, reprit l'étude du contenu alcaloïdique de l'*Eschscholtzia californica*. Il opéra sur la plante récoltée à l'époque de la floraison. Il épuisa la plante entière, racines, tiges et feuilles, par de l'eau additionnée d'acide sulfurique. Ayant filtré l'extrait obtenu, il le traita par l'acétate de plomb, filtra, fit passer dans la solution claire un courant d'hydrogène sulfuré et filtra une nouvelle fois. Il concentra le filtratum au bain-marie et sépara par filtration les sels minéraux qui s'étaient déposés. L'extrait clair fut alors alcalinisé avec de l'ammoniaque, filtré et le filtratum épuisé par le chloroforme. Comme le sulfure de plomb entraîne toujours une petite quantité d'alcaloïde, il le reprit par l'acide acétique dilué et traita les solutions réunies et concentrées par l'ammoniaque, puis par le chloroforme.

Après évaporation, les résidus chloroformiques rassemblés formèrent une masse brune, résinoïde, soluble en partie dans l'acide chlorhydrique chaud. FISCHER sépara par filtration les résines insolubles, puis il épuisa la solution acide à l'aide de nombreuses agitations avec du chloroforme. Il recueillit ainsi une liqueur chloroformique (A) qui contenait une grande quantité de matières colorantes et un peu d'alcaloïde. Le chloroforme resté en solution fut ensuite décomposé par un courant d'anhydride carbonique. Après cela, FISCHER alcalinisa la solution avec de l'ammoniaque et l'agita aussitôt avec de l'éther (B) et enfin avec du chloroforme (C).

La solution (B), après évaporation, laissa une masse vernissée d'un jaune clair, incristallisable dans les dissolvants neutres. Ayant trituré cette masse avec de la magnésie et du sable, l'auteur parvint, par des épuisements à l'éther, à en isoler des cristaux incolores, très réfringents groupés en faisceaux, fondant à 205° et donnant au contact de l'acide sulfurique la réaction caractéristique de la PROTOPINE. Par évaporation, la solution étherée abandonna encore des cristaux incorporés dans une masse vernissée. Un traitement à l'acétone les enleva et le résidu fut repris par l'acide acétique dilué. La solution acide ainsi obtenue fut alors précipitée par la soude, agi-

tée avec de l'éther et le résidu que laissa cette solution éthérée, après évaporation, fut épuisé par l'éther acétique. Cette dernière solution abandonna des cristaux blancs, groupés en paquets et fusibles à 157°.

La solution chloroformique (C) était fortement colorée. Elle fut réduite à un petit volume et agitée avec une solution aqueuse d'acide acétique. La solution acide, après avoir été filtrée, fut réduite au bain-marie, alcalinisée par l'ammoniaque, puis agitée avec du chloroforme. Evaporée à sec, la solution chloroformique abandonna un résidu amorphe qui fut repris à nouveau par une solution acétique. La nouvelle solution acide fut alcalinisée par la soude et agitée aussitôt avec de l'éther. Le résidu de l'évaporation de la solution éthérée fut dissout à son tour dans l'éther acétique et cette dernière solution fournit des cristaux légèrement colorés. Après une dernière cristallisation dans l'éther acétique, FISCHER obtint des cristaux incolores, groupés en paquets et fondant à 157°. Ils présentaient les réactions et les caractères de la β - HOMOCHÉLIDONINE.

De la solution chloroformique (A), FISCHER ne put isoler aucun autre alcaloïde. Il ne put, en particulier, y retrouver les bases fondant à 224° et 154° qu'avait obtenues WINTGEN.

La solution ammoniacale épuisée par l'éther (B) et le chloroforme (C) présentait encore les réactions ordinaires des alcaloïdes. Cette solution fut acidulée par l'acide chlorhydrique, précipitée par l'iode de potassium et de mercure, le précipité maintenu en suspension dans l'eau, décomposé par l'hydrogène sulfuré et la nouvelle solution ainsi formée, séparée de l'excès d'iode par le chlorure d'argent. A la suite de ces différents traitements, la liqueur fut concentrée au bain-marie, traitée par la soude et agitée avec du chloroforme. La solution chloroformique fut évaporée à sec et le résidu dissout dans l'éther. Mais, en dehors de la β -HOMOCHÉLIDONINE, l'auteur ne put recueillir aucun autre alcaloïde.

FISCHER fut surpris de ne pas avoir rencontré, au cours de ses travaux, l'alcaloïde qui, selon WALTZ, fournit avec les acides des sels colorés en rouge et qui, d'après BATTANDIER, serait de la CHÉLÉRYTHRINE. Mais par suite de la faible coloration de son extrait acétique du début et en raison du grand pouvoir colorant des sels de CHÉLÉRYTHRINE, FISCHER conclut que cet alcaloïde ne pouvait exister qu'en très minime quantité dans l'*Eschscholtzia californica* et que, pour cette raison, il avait pu être entraîné au début de l'opération, lors du traitement par le sulfure de plomb.

Afin d'être fixé sur la présence ou non de cet alcaloïde dans l'*Eschscholtzia californica*, FISCHER fit macérer dans l'alcool, pendant plusieurs jours quelques racines fraîches et sèches de cette

plante. Ayant évaporé cet extrait alcoolique, il le reprit, par l'eau additionnée avec de l'acide acétique, filtra et traita la solution claire par un excès d'ammoniaque. Le précipité formé fut redissout dans l'acide acétique dilué, la solution alcalinisée par la soude et épuisée par l'éther. Dans la solution éthérée, il fit passer un courant d'acide chlorhydrique gazeux et remarqua la formation d'aiguilles de couleur orange. Il fit dissoudre ces aiguilles de chlorhydrates dans l'alcool dilué, abandonna la solution à l'évaporation spontanée et obtint dans ces conditions quelques cristaux incolores, ressemblant à du chlorhydrate de PROTOPINE, à côté de quelques aiguilles, les unes, d'un jaune presque pur, les autres, orangées. D'après leurs couleurs, ces aiguilles devaient être vraisemblablement, les premières du chlorhydrate de CHÉLÉRYTHRINE, les secondes du chlorhydrate de SANGUINARINE. Mais, la faible quantité des produits obtenus ne permit pas à FISCHER de poursuivre ses recherches.

FISCHER reprit ensuite, parmi les cristaux qu'il venait d'isoler, tous ceux qui étaient fusibles à 157°. Il les fit recristalliser dans l'alcool et obtint des prismes typiques, à faces bombées de β -HOMOCHÉLIDONINE. Exposés à une température de 100°, leur poids ne variait pas et leur analyse élémentaire fournit à l'auteur les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :	Calculé pour :
	I	$C^{21}H^{23}NO^5$
C	68,44 %	68,29 %
H	6,42 -	6,23 -

Il soumit ensuite la β -HOMOCHÉLIDONINE à l'action de la chaleur et les résultats furent non moins concluants, puisque, après l'avoir fondue, puis refroidie il obtint de la γ -HOMOCHÉLIDONINE ne fondant plus qu'à 169°. Cette γ -HOMOCHÉLIDONINE fut définitivement identifiée par un examen cristallographique exécuté par SCHWANTKE.

FISCHER caractérisa ensuite l'alcaloïde qui, après recristallisation, fondait à 206-207°. Il présentait les réactions caractéristiques de la PROTOPINE. Cette PROTOPINE fut également examinée par SCHWANTKE qui établit son identité avec la SANGUINARIA-PROTOPINE et la GLAUCIUM-PROTOPINE. Enfin, une analyse élémentaire de cette PROTOPINE donna les résultats rapportés ci-dessous :

	Chiffres trouvés :	Calculé pour :
	I	$C^{20}H^{19}NO^5$
C	67,84%	67,98 %
H	5,58 -	5,38 -

FISCHER put donc, en toute certitude, confirmer la présence de la PROTOPINE et de la β -HOMOCHÉLIDONINE dans l'*Eschscholtzia californica*. Il estima, en outre, que cette plante devait vraisemblablement contenir de la CHÉLÉRYTHRINE et de la SANGUINARINE. Il affirma enfin, qu'elle ne renfermait certainement pas de MORPHINE.

C'est à la suite de ces travaux, que SCHMIDT (106), en 1901, pensa que la FUMARINE découverte par BATTANDIER dans le *Glaucium corniculatum* et dans l'*Eschscholtzia californica*, à en juger par quelques réactions qualitatives pouvait bien être de la PROTOPINE. Nous avons vu que cette hypothèse a été confirmée dans la suite.

En 1902, FISCHER, en collaboration avec TWEEDEN (29), recommença l'étude du contenu alcaloïdique de l'*Eschscholtzia californica*. Afin d'éviter la perte d'alcaloïdes qu'entraîne toujours le sulfure de plomb, ces auteurs employèrent une méthode d'extraction tout à fait différente de celle qu'avait suivie FISCHER, lors de ses recherches. Ils opérèrent sur des racines sèches, pulvérisées. Après l'avoir tassée dans un appareil à déplacement, cette poudre fut humectée avec une solution aqueuse à 5 0/0 d'acide acétique. Elle fut ensuite épuisée avec une solution semblable, mais à 2,5 0/0. Le liquide filtré fut alcalinisé par l'ammoniaque et le précipité formé fut séparé par filtration. Ces auteurs épuisèrent ensuite le filtrat par le chloroforme, à l'aide d'un dispositif spécial rappelant celui employé par HOPFGARTNER (Voir *Bocconia cordata*, page 59.) Quand le chloroforme était franchement coloré par la dissolution des matières premières, ils le distillaient afin de pouvoir l'employer à de nouvelles extractions. Lorsque le liquide ammoniacal fut complètement épuisé, ils rassemblèrent les liqueurs chloroformiques, les évaporèrent à sec et réunirent tous les résidus qui formaient une masse brune, amorphe. Ils la traitèrent par l'alcool et purent constater, au bout de quelques temps, la formation de cristaux. Ceux-ci, après plusieurs cristallisations dans un mélange de chloroforme et d'alcool, étaient incolores, très réfringents et fondaient à 207° (non corr.). Ils avaient la forme caractéristique des cristaux de PROTOPINE et présentaient ses réactions colorées.

En continuant à évaporer la liqueur mère, ils obtinrent encore deux sortes de cristaux : 1° des cristaux prismatiques de PROTOPINE; 2° des petits cristaux bi-convexes, groupés en larges rosettes, fondant à 157-158°. Après avoir été purifiés par recristallisations dans l'alcool, ces derniers furent incolores et fondirent à 158-159°. Le point de fusion et les réactions colorées permirent aux auteurs de caractériser la β -HOMOCHÉLIDONINE.

Enfin, la liqueur mère abandonnée par la suite à l'évaporation

spontanée, donna à FISCHER et TWEEDEN, outre la β -HOMOCHÉLIDONINE, des petits cristaux prismatiques. Ces derniers furent redissouts dans le chloroforme qui abandonna ensuite trois sortes de cristaux :

- 1° des prismes fondant à 201-202° (après purification 207°) : PROTOPINE.
- 2° des rosettes fondant à 242° : ALCALOÏDE A.
- 3° des cristaux grossièrement granulés fondant à 215° : ALCALOÏDE B.

L'ALCALOÏDE A après plusieurs cristallisations dans l'alcool additionné de quelques gouttes de chloroforme, fut obtenu en rosettes incolores, composées de fines aiguilles très peu solubles dans l'alcool froid, un peu plus solubles dans l'alcool chaud, très solubles dans le chloroforme. Dissout dans ce dernier liquide, cet alcaloïde cristallisait en prismes fins, séparés les uns des autres, se ramollissant à 234° et fondant à 242-243° (non corr.). En présence des réactifs généraux des alcaloïdes, il donnait les colorations suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Se dissout sans coloration.
ACIDE AZOTIQUE concentré :	Coloration orange foncé, jaune orange enfin décoloration complète.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration rouge brun, puis couleur vineuse.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration jaune sale, puis jaune foncé et enfin brun clair.

L'ALCALOÏDE B, recristallisé dans un mélange d'alcool et de chloroforme, donna des cristaux incolores, grossièrement granulés, peu solubles dans le chloroforme et fondant à 217°. En présence des réactifs généraux des alcaloïdes, ces derniers cristaux donnèrent les réactions qui suivent :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Coloration violette, puis violet sale, enfin ardoise foncé.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration violet clair, puis violet foncé, très stable.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration violette.

FISCHER et TWEEDEN, en raison de l'analogie de ces résultats et de ceux que fournit, dans les mêmes conditions, la PROTOPINE, opérèrent parallèlement avec ce dernier alcaloïde et avec les ALCALOÏDES A et B. Par comparaison directe, les réactions furent nettement différentes dans chacun des cas. Maintenant, il s'agissait de savoir si les ALCALOÏDES A et B étaient bien des produits purs ou, au contraire, des mélanges de bases, parmi lesquelles la PROTOPINE ? Mal-

gré de très nombreuses recristallisations, les points de fusion respectifs des ALCALOÏDES A et B restèrent invariables. FISCHER et TWEEDEN en conclurent que ces deux bases étaient des corps nouveaux, bien définis et non des mélanges d'alcaloïdes.

Les ALCALOÏDES A et B en solution chlorhydrique précipitaient sous l'action des réactifs généraux précipitants des alcaloïdes. Malheureusement, FISCHER et TWEEDEN n'isolèrent qu'une très petite quantité de ces deux bases et ne purent, pour cette raison, poursuivre leur étude.

Il nous paraît indispensable de signaler que tous les travaux que nous venons d'analyser, ont été effectués sur de l'*Eschscholtzia californica* cultivé soit en Allemagne, soit en Angleterre, à l'exception toutefois de ceux de FISCHER et TWEEDEN qui opérèrent sur de la plante indigène achetée en droguerie, au Mexique.

En 1911, BRINDEJONC (11) examina de la racine d'*Eschscholtzia californica* récoltée en Bretagne. D'après cet auteur, la plante cultivée dans cette région et dans un terrain fertile, donnerait des résultats tout à fait différents de ceux obtenus avec les plantes récoltées dans les autres pays. L'*Eschscholtzia californica* dont il chercha le contenu alcaloïdique lui fournit 0,25 0/0 d'un alcaloïde unique qu'il nomma IONIDINE.

Pour l'obtenir, il épuisa la racine sèche avec de l'alcool à 90°, évapora en consistance sirupeuse, laissa refroidir, clarifia et concentra à nouveau. L'extrait ainsi préparé fut ensuite délayé dans l'eau tiède additionnée d'acide acétique, la solution filtrée et précipitée par l'acétate de plomb. Le précipité lavé et mis en suspension dans de l'eau, fut décomposé par l'hydrogène sulfuré, la liqueur obtenue filtrée, alcalinisée et enfin épuisée par l'éther. Dans la solution éthérée, il se forma des cristaux que BRINDEJONC purifia à plusieurs reprises par redissolutions dans une solution chlorhydrique, alcalinisations, agitations avec de l'éther, etc. Il opéra de la sorte jusqu'à ce que les cristaux fussent identiques entre eux. En dernier lieu, ces cristaux furent purifiés par cristallisation dans l'alcool.

BRINDEJONC parvint également à isoler ces cristaux de la plante fraîche. Il l'épuisa par l'eau additionnée d'acide acétique, concentra l'extrait obtenu qu'il traita ensuite par l'acétate de plomb, puis par l'hydrogène sulfuré. Après avoir filtré, il ajouta à la liqueur claire un excès de picrate de soude, il sépara le précipité formé dans ces conditions et le fit sécher à la température ordinaire. Il le broya ensuite avec du sable et enfin, épuisa le tout avec du chloroforme

sec. La solution chloroformique fut alors traitée par un courant d'acide chlorhydrique sec, puis agitée avec de l'eau. En ajoutant un peu d'éther à la solution aqueuse, il la débarrassa de l'excès d'acide picrique. Cette solution aqueuse de chlorhydrate fut traitée par un alcali qui provoqua la formation d'un précipité. Ce dernier fut absorbé avec de l'éther et purifié comme l'alcaloïde obtenu avec la plante sèche, avec lequel il était absolument identique.

Cet alcaloïde était formé de prismes courts, aplatis, incolores, transparents, inaltérables à l'air et fondant à 154-156° (non corr.). Cet alcaloïde était peu soluble à froid dans l'alcool, plus soluble à chaud ; il était très soluble dans le chloroforme, la benzine, l'acétone. Récemment précipité, et seulement dans ces conditions, il se dissolvait facilement dans l'éther et dans l'eau.

L'alcaloïde de BRINDEJONC était une base forte sans action sur l'acide iodique et sur les sels ferriques ; à l'ébullition, il résistait à l'action des acides étendus. Toutefois, l'acide azotique le jaunissait un peu.

A l'aide de cette base, BRINDEJONC prépara quelques sels amers, très solubles dans l'eau mais sans parvenir à les obtenir à l'état cristallin.

Une analyse de cet alcaloïde fournit à BRINDEJONC les résultats suivants :

	Chiffres trouvés :	Calculé pour :
	I	$C^{19}H^{25}N^4O^4$
C	60,79%	61,12%
H	6,67 -	6,70 -
N	15,31 -	15,01 -

Le sel double d'or lui donna à l'analyse : 27,61 0/0 d'or, proportion correspondant à celle 27,60 0/0 que comporte la formule : $C^{19}H^{25}N^4O^4HCl, AuCl^3$.

L'alcaloïde de BRINDEJONC mis en présence des réactifs généraux des alcaloïdes, donna les colorations suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Pas de coloration.
ACIDE AZOTIQUE avec des traces de produits nitreux :	Coloration violette proportionnelle à la quantité de produits nitreux contenus dans l'acide azotique. Quand la proportion de ces derniers est forte, la coloration devient rapidement brune, puis jaune; lorsqu'elle est très forte, elle devient verte.
ACIDE AZOTIQUE PUR :	Coloration jaune pâle.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration violet intense, puis brune.

En somme, l'IONIDINE de BRINDEJONC tant par son point de fusion que par ses autres propriétés physiques et chimiques, ne se rapproche d'aucune autre base connue de l'*Eschscholtzia californica*. Il est bon, cependant de rappeler que WINTGEN en isola aussi une base fusible à 154°. La présence d'un alcaloïde unique dans cette plante semblerait démontrer les profondes différences que la nature du sol et le climat peuvent engendrer dans sa composition chimique. Nous ajouterons que BRINDEJONC ne dit pas à quelle époque il traita les racines de l'*Eschscholtzia californica*. Si par exemple il avait opéré à une époque différente de celle de la floraison, alors que la plante est la plus riche en alcaloïdes, il n'y aurait rien de surprenant à ce qu'une partie des alcaloïdes précédemment trouvés dans cette espèce lui aient échappé. Un autre point nous a paru digne de remarque ; c'est la richesse en azote de la formule : $C^{19} H^{25} N^4 O^4$ de l'IONIDINE. Parmi tous les alcaloïdes rencontrés jusqu'ici dans la famille des Papavéracées, aucun d'eux n'a un semblable contenu en azote.

En résumé, les différents auteurs qui se sont occupés, avant BRINDEJONC, de la composition chimique de l'*Eschscholtzia californica* en ont isolé les alcaloïdes suivants :

PROTOPINE	$C^{20}H^{19}NO^5$	P. F. : 207°
β-HOMOCHÉLIDONINE	$C^{24}H^{23}NO^5$	- 159°
CHÉLÉRYTHRINE	Obtenue seulement à l'état de chlorhydrate.	
SANGUINARINE	Obtenue vraisemblablement à l'état de chlorhydrate en même temps que le chlorhydrate de chélérythrine, mais pas isolé.	
ALCALOÏDE A	Pas analysé	P. F. : 242-243°
ALCALOÏDE B	—	— 217°

Seul, parmi tous les autres auteurs, BRINDEJONC, en opérant sur de l'*Eschscholtzia californica* cultivé en Bretagne, trouva dans cette plante un alcaloïde unique, nommé par lui :

IONIDINE	$C^{19}H^{25}N^4 O^4$	P. F. : 154-156°
----------	-----------------------	------------------

PHARMACOLOGIE. — L'*Eschscholtzia californica* fut expérimenté pour la première fois, en 1888, par ZACCHARIANS (124), à l'hôpital Cochin. Cet auteur lui reconnut les propriétés d'un médicament soporifique précieux et inoffensif.

Cette plante, depuis longtemps était employée en Amérique comme un médicament somnifère de grande valeur. ZACCHARIANS lui attribue des propriétés analgésiques très utiles. Selon lui,

l'Eschscholtzia californica ne présenterait surtout pas les inconvénients de la MORPHINE. Toutefois, son pouvoir narcotique serait faible : 10 gr. d'extrait alcoolique de cette plante seraient nécessaires pour tuer un lapin.

D'après ZACCHARIANS, on pourrait cependant utiliser très avantageusement cette plante comme analgésique et comme narcotique, surtout chez les enfants. On pourrait pour un adulte l'administrer à la dose de 2 à 10 gr. soit en sirop, en potion ou en pilules.

En Amérique, *l'Eschscholtzia californica* est employé sous forme d'extrait. Il figure dans la pharmacopée du Mexique (éditions 3 et 4).

ETUDE CHIMIQUE

DU

LATEX DES PAPAVERACÉES

Parmi tous les travaux que nous venons d'analyser, bien peu ont été effectués sur le latex des diverses espèces étudiées ; presque tous, au contraire, ont été faits en opérant, soit sur des plantes entières, soit sur des parties de plantes.

Il était donc intéressant de rechercher si les alcaloïdes qui ont été retirés des Papavéracées, existent ou non dans leur latex. A priori, considérant la richesse en alcaloïdes de l'Opium, qui n'est en somme que du latex condensé de *Papaver somniferum*, tout portait à croire qu'il devait en être ainsi.

MOLISCH (72), le premier, en 1901, étudia la composition chimique des différents latex contenus dans les plantes médicinales. En ce qui concerne les Papavéracées, il eut l'idée d'utiliser la faculté que possèdent la plupart des chlorhydrates alcaloïdiques de cette famille de cristalliser en milieu chlorhydrique. Nous avons déjà vu que les chlorhydrates de PROTOPINE, de CHÉLIDONINE, de SANGUINARINE et de CHÉLÉRYTHRINE sont dans ce cas. MOLISCH mélangea donc une goutte de latex frais à une goutte d'acide chlorhydrique à 10 0/0 et il examina le mélange au microscope.

Il observa toujours la formation de plusieurs sortes de cristaux :

1° Des aiguilles isolées ou groupées, soit en faisceaux, soit en étoiles, les unes de couleur rouge sang, couleur propre aux sels de SANGUINARINE, d'autres rouge orange, formées vraisemblablement par du chlorhydrate de CHÉLÉRYTHRINE ;

2° Des produits mamelonnés sphériques et des prismes isolés ou plus ou moins nettement groupés en grappe, tous incolores et que MOLISCH attribua exclusivement à des cristaux de chlorhydrate de CHÉLIDONINE, alors que la PROTOPINE, dans les mêmes conditions, donne un chlorhydrate qui cristallise également.

En plaçant une goutte de latex sur une lame de verre et en l'exposant aux vapeurs d'acide chlorhydrique, MOLISCH obtint des résultats identiques aux précédents.

En 1913, le même auteur (73) étudia en détail les latex des espèces suivantes :

Sanguinaria canadensis, L.
Bocconia cordata, Willd.
Bocconia frutescens, Willd.
Chelidonium majus, L.
Eschscholtzia californica, Cham.

Voici les résultats qu'il obtint :

SANGUINARIA CANADENSIS, L. — Aiguilles rouge sang et rouge orange groupées en étoiles, se décolorant sous l'action de l'ammoniaque et reprenant la même coloration qu'au début en présence d'un excès d'acide chlorhydrique à 10 0/0. MOLISCH les considéra comme des cristaux de chlorhydrates de SANGUINARINE et de CHÉLÉRYTHRINE.

BOCCONIA CORDATA, Willd. — 1° Cristaux rouge orange, en aiguilles ou en faisceaux d'aiguilles, attribués par l'auteur à du chlorhydrate de CHÉLÉRYTHRINE ; 2° Produits sphériques striés qu'il ne caractérisa pas, mais qui, vraisemblablement, devaient être du chlorhydrate de PROTOPINE.

BOCCONIA FRUTESCENS, Willd. — Cristaux rouge orange, semblables à ceux du *Bocconia cordata* (chlorhydrate de CHÉLÉRYTHRINE).

CHELIDONIUM MAJUS, L. — 1° Cristaux rouge sang et rouge orange, isolés ou groupés en faisceaux ou en étoiles ; 2° Abondante quantité de prismes et de mamelons incolores isolés ou en groupes compacts. MOLISCH estima qu'il s'agissait pour les premiers de chlorhydrates de SANGUINARINE et de CHÉLÉRYTHRINE et pour les seconds de chlorhydrate de CHÉLIDONINE. Si l'on considère la composition chimique du *Chelidonium majus*, il paraît plus vraisemblable d'admettre, sachant que le chlorhydrate de PROTOPINE cristallise en milieu chlorhydrique, que les cristaux incolores doivent être formés par un mélange de chlorhydrates de ce dernier alcaloïde et de CHÉLIDONINE.

MOLISCH, en opérant avec un fort grossissement sur une coupe longitudinale de racine de *Chelidonium majus* et en la traitant par l'acide chlorhydrique à 10 0/0 parvint à obtenir ces cristaux d'une façon très nette dans les cellules et les canaux laticifères.

ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA, Cham. — Cristaux jaune rougeâtre, attribués par l'auteur à du chlorhydrate de CHÉLÉRYTHRINE.

Les travaux de MOLISCH offrent un très grand intérêt, en ce sens qu'ils nous indiquent, avec précision, que les alcaloïdes des Papavéracées se trouvent, tout au moins en grande partie, dans le latex.

Il restait à établir si la totalité de ces alcaloïdes se trouve bien localisée dans les laticifères.

GORIS (38), en 1914, démontra ce fait pour le *Papaver somniferum*, en localisant les alcaloïdes dans les laticifères de la capsule.

Pour nous, nous avons fait, en suivant les procédés indiqués par le précédent auteur, la localisation des alcaloïdes sur une coupe transversale d'une tige de *Bocconia cordata* et avons obtenu les résultats suivants :

Nous avons commencé par soumettre une coupe transversale de la tige à l'action de l'acide chlorhydrique pur et à 10 0/0, mais sans résultat bien net.

Nous avons essayé ensuite l'action de l'acide sulfurique concentré. Au contact de cet acide et surtout lorsqu'il est additionné de bichromate de potasse, quelques cellules du liber et du parenchyme cortical se colorèrent en violet foncé, réaction qui s'explique par la présence de la PROTOPINE et de la β -HOMOCHÉLIDONINE dans le *Bocconia cordata* ; toutefois, cette opération est très délicate et peu sensible.

Le meilleur résultat que nous pûmes observer fut obtenu à l'aide du réactif à l'iodure de potassium ioduré, réactif très sensible et d'un emploi facile. La coupe ayant été montée dans l'eau, nous fîmes arriver le réactif sous la lamelle et, sous son action les laticifères que nous avions pu observer auparavant par leur opacité, se colorèrent en rouge brun kermès.

Il eut été intéressant de faire une localisation spéciale pour chacun, ou tout au moins, pour une partie des alcaloïdes contenus dans le *Bocconia cordata*, malheureusement, leur mélange intime d'une part et leurs réactions communes d'autre part, ne permettent pas de mener à bien un tel travail.

En tous cas, il résulte nettement des recherches que nous venons de reproduire dans ce chapitre, et c'est ce que nous voulions surtout démontrer, que les alcaloïdes contenus dans les deux Papavéracées ci-dessus désignées, se trouvent localisés dans les laticifères.

Il est probable qu'il en est ainsi pour les autres espèces de cette famille.

CONCLUSIONS

Après avoir analysé méthodiquement les nombreux travaux parus jusqu'à ce jour, sur le contenu alcaloïdique des Papavéracées, nous pouvons dire que cette famille, en dehors des caractères botaniques, et morphologiques se distingue nettement des autres, par les particularités suivantes :

1° *Présence dans le latex d'un alcaloïde type : la PROTOPINE, rencontrée dans chacun des genres.*

Cet alcaloïde méritant une attention toute spéciale, nous croyons utile de le décrire ici en détail.

La PROTOPINE $C^{20} H^{49} NO^5$ comme nous venons de le dire, est l'alcaloïde type des Papavéracées. Elle a été découverte dans l'Opium par HESSE (45), en 1870. Depuis cette époque, on l'a rencontrée dans les différentes espèces qui suivent :

Papaver somniferum, L.
Argemone mexicana, L.
Stylophorum diphyllum, Nutt.
Sanguinaria canadensis, L.
Bocconia cordata, Willd.
Bocconia frutescens, Willd.
Glaucium luteum, Scop.
Glaucium corniculatum, Curt.
Chelidonium majus, L.
Eschscholtzia californica, Cham.

CARACTERES PHYSIQUES : La PROTOPINE est une base incolore, inodore et insipide. Elle fond à 207°. Elle est insoluble dans l'eau. Très soluble dans l'éther lorsqu'elle est amorphe, c'est-à-dire aussitôt après sa précipitation, elle s'en sépare très peu de temps après, sous forme de cristaux insolubles.

La PROTOPINE est très soluble dans le chloroforme et dans l'alcool chaud ; elle est moins soluble dans l'alcool froid, l'éther acétique, l'acétone, le benzol, le sulfure de carbone et l'éther de pétrole.

Suivant le dissolvant employé, la PROTOPINE se présente soit en mamelons blancs, opaques, caractéristiques, de structure cristalline et pourvus en leur centre d'une légère dépression, soit en cristaux monocliniques, incolores, limpides et très réfringents.

Le plus souvent, la PROTOPINE se présente dans les deux formes, l'une à côté de l'autre. En ajoutant un peu d'éther acétique à une solution chloroformique de PROTOPINE, il ne se forme, par évaporation spontanée, que des cristaux monocliniques transparents ; si l'on ajoute au mélange un peu d'éther acétique, il ne se produit plus, au contraire, que des mamelons opaques, de structure cristalline et présentant au centre une légère dépression.

D'après SCHMIDT (106), les caractères cristallographiques de la PROTOPINE, ont été établis par SCHWANTKE. Suivant cet auteur, la PROTOPINE forme des cristaux monocliniques

$$a : b : c = 0,8992 : 1 : ? ; B = 57^{\circ} 19'.$$

PROPRIETES CHIMIQUES : La PROTOPINE mise en présence des réactifs colorants généraux des alcaloïdes présente les réactions caractéristiques suivantes :

ACIDE SULFURIQUE concentré :	Un cristal se colore tout d'abord en jaune, puis, dans la partie liquide, il se forme des stries violettes émanant du cristal qui se colore lui même en noir. Avec l'alcaloïde en poudre : Coloration jaune, rapidement violette, passant, après quelque temps et surtout à une température modérée, au vert pré. Finalement, coloration brun jaunâtre suivie d'une décoloration presque complète. L'addition à l'acide sulfurique d'un cristal de bi-chromate de potasse fait apparaître une coloration bleu intense.
ACIDE AZOTIQUE (D : 1,34) :	Coloration jaune.
ACIDE AZOTIQUE nitreux :	Coloration bleu outremer.
REACTIF D'ERDMANN :	Coloration bleue, magnifique, passant au vert et bientôt au brun.
REACTIF DE FROEHDE :	Coloration pourpre foncé, bleue, puis verdâtre.
PERCHLORURE DE FER :	Aucune coloration.
PERCHLORURE DE FER et FERRICYANURE DE POTASSIUM :	Aucune coloration.

En présence des réactifs généraux précipitants des alcaloïdes, les solutions chlorhydriques à 1 0/0 de PROTOPINE agissent de la façon suivante :

BICHLORURE DE MERCURE :	Précipité blanc.
ACIDE PHOSPHOSTUNGSTIQUE :	Précipité blanc.
ACIDE TANNIQUE :	Précipité blanc (soluble dans un excès de réactif.)
IODURE DE POTASSIUM ET DE CADMIUM :	Précipité blanc.
IODURE DE POTASSIUM ET DE BISMUTH :	Précipité blanc rougeâtre.
IODURE DE POTASSIUM ET DE MERCURE :	Précipité blanc jaunâtre.
ACIDE PHOSPHOMOLYBDIQUE :	Précipité blanc jaunâtre.
EAU BROMÉE :	Précipité jaune.
PERCHLORURE DE FER :	Aucun précipité.

Les sels de PROTOPINE sont, en général, solubles dans l'eau ; seul l'azotate fait exception ; il est à peine soluble dans ce véhicule et cette propriété permet de le séparer facilement des azotates basiques solubles.

Le chlorhydrate et le sulfate de PROTOPINE, très solubles dans l'eau, précipitent de leurs solutions aqueuses le premier en présence d'un excès d'acide chlorhydrique, le second d'acide sulfurique ; dans de telles conditions, ces deux sels cristallisent très rapidement. Cette propriété est utilisée pour les purifier et partant, elle permet d'obtenir de la PROTOPINE pure.

PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES : (ENGEL, d'après SCHMIDT (106). La PROTOPINE agit à faible dose sur les grenouilles. C'est ainsi que 2 milligrammes suffisent pour provoquer une action. A cette dose et une demi-heure après, une grenouille normale supporte très bien la position sur le dos. A 4 milligrammes, l'action est plus énergique, mais néanmoins la susceptibilité réflexe persiste. A 6 milligrammes et au bout de 20 minutes, il y a disparition complète de tous les réflexes ; au bout de 1 heure 20, le cœur ne présente plus que de très faibles pulsations. Sur les mammifères, la PROTOPINE agit comme le camphre pris à une dose toxique. Toutefois, elle s'en distingue par la paralysie des organes de la circulation.

2° Présence dans le latex des autres alcaloïdes suivants :

CHELERYTHRINE ($C^{21} H^{17} NO^1 + C^2 H^1. OH$). La CHÉLÉRYTHRINE a été isolée pour la première fois (à l'état impur) en 1839, par PROBST dans le *Chelidonium majus*. Elle a été retrouvée et obtenue depuis à l'état pur dans les espèces suivantes :

Sanguinaria canadensis, L.
Bocconia cordata, Willd.
Chelidonium majus, L.

En outre, sa présence a été signalée et paraît vraisemblable dans les autres espèces qui suivent :

Argemone mexicana, L.

Bocconia frutescens, Willd.

Glaucium luteum, Scop. (Dans les racines seulement.)

Eschscholtzia californica, Cham.

PROPRIETES PHYSIQUES : La CHÉLÉRYTHRINE est un alcaloïde anhydre qui contient une molécule d'alcool de cristallisation. Elle se présente sous la forme de cristaux rhomboédriques, incolores, fusibles à 203°. Elle est très soluble dans la chloroforme et dans l'éther ; un peu moins soluble dans l'alcool, l'acétone et l'éther acétique. Les solutions éthérées de CHÉLÉRYTHRINE présentent une légère fluorescence bleue.

PROPRIETES CHIMIQUES : Tous les sels de CHÉLÉRYTHRINE sont d'un jaune vif, caractéristique. Ils sont très solubles dans l'eau. Les solutions aqueuses sont fortement colorées en jaune ; sous l'action des alcalis, elles se décolorent complètement et il se forme un précipité blanc de CHÉLÉRYTHRINE.

La CHÉLÉRYTHRINE doit être conservée à l'abri de l'air, car à son contact et à celui des acides elle se colore rapidement en jaune.

Les réactions colorées ont été décrites à la page 46.

PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES [H. MEYER, d'après SCHMIDT (106)] : Sur les Grenouilles et les Mammifères, la CHÉLÉRYTHRINE produit tout d'abord de la paralysie motrice, puis de la paralysie des centres respiratoires, vasomoteurs et des ganglions moteurs du cœur ; plus tard, il y a fixité des muscles directement atteints ; enfin, l'action se termine par l'excitation des origines nerveuses sensibles.

SANGUINARINE ($2\text{C}^{19}\text{H}^{15}\text{NO}^1 + \text{C}^2\text{H}^5.\text{OH}$). La SANGUINARINE est une base anhydre qui fut découverte (à l'état très impur), par DANA, en 1824, dans le *Sanguinaria canadensis*. Dans la suite, on l'isola à l'état pur dans les deux espèces suivantes :

Sanguinaria canadensis, L.

Chelidonium majus, L.

Sa présence a été, en outre, vraisemblablement établie dans d'autres espèces qui sont :

Stylophorum diphyllum, Nutt.

Bocconia cordata, Willd.

Glaucium luteum, Scop. (Dans les racines seulement.)

Eschscholtzia californica, Cham.

PROPRIETES PHYSIQUES : La SANGUINARINE forme des aiguilles blanches, groupées en paquets et fusibles à 211°. Elle est très soluble dans l'éther, le chloroforme, l'alcool, l'alcool méthylique, l'acétone et l'éther acétique. Les solutions éthérées de SANGUINARINE impure présentent une fluorescence bleue.

PROPRIETES CHIMIQUES : La SANGUINARINE forme avec les acides des sels d'un rouge pourpre caractéristique. Ces sels sont très solubles dans l'eau qu'ils colorent en rouge pourpre ; les solutions salines se décolorent complètement au contact des alcalis en laissant déposer un précipité blanc de SANGUINARINE.

La SANGUINARINE est très sensible à l'action des acides et doit être conservée à l'abri de l'air qui la colore rapidement en rouge.

La SANGUINARINE et la CHÉLÉRYTHRINE sont des bases très voisines qu'il est difficile de séparer. Le seul procédé pratique de séparation consiste à les transformer en rhodanates. Le rhodanate de CHÉLÉRYTHRINE est très soluble dans l'alcool alors que le rhodanate de SANGUINARINE s'y dissout à peine.

Les réactions colorées ont été décrites à la page 47.

PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES : [H. MEYER, d'après SCHMIDT (106)]. Sur des grenouilles : signes de narcose (indolence, maintien de la position sur le dos) ; puis, excitation prononcée ; ensuite, paralysie de la moelle et des centres respiratoires, comme avec la STRYCHNINE ; très tardivement (aussitôt par application directe) paralysie des muscles ; plus tard encore, ralentissement du pouls par narcose des ganglions moteurs du cœur ; enfin, paralysie (sans excitation préalable) des origines nerveuses sensibles.

Sur les animaux à sang chaud : Signes faibles de narcose (angoisse) ; puis légère excitation des centres moteurs (mouvements coercifs, mouvements spasmodiques), excitation violente et ensuite paralysie de la moelle, des centres respiratoires, des centres nerveux vasculaires, analogue à celle produite par la STRYCHNINE ; plus tard, excitation et sécrétion salivaire ; enfin, excitation et paralysie des origines nerveuses sensibles.

β -HOMOCHÉLIDONINE ($2 C^{24} H^{23} NO^5 + C^2 H^3 \cdot C^2 H^5 O^2$).— La β -HOMOCHÉLIDONINE est un alcaloïde anhydre que SELLE, en 1890, découvrit dans le *Chelidonium majus*. Elle existe dans les espèces suivantes :

Sanguinaria canadensis, L.

Bocconia cordata, Willd.

Chelidonium majus, L.

Eschscholtzia californica, Cham.

PROPRIETES PHYSIQUES : La β -HOMOCHÉLIDONINE s'obtient par cristallisation dans l'éther acétique ; elle se présente alors sous la forme de gros cristaux incolores, tabulaires, inaltérables à l'air et fondant à 159-160°. Elle contient une demi molécule d'éther acétique de cristallisation. La β -HOMOCHÉLIDONINE, lors de sa fusion, subit une transformation remarquable ; après avoir été fondue, puis refroidie de quelques degrés, elle ne fond plus à nouveau qu'à 169° ; le nouveau corps, ainsi formé, a été désigné sous le nom de γ -HOMOCHÉLIDONINE. On l'obtient aussi en reprenant la β -HOMOCHÉLIDONINE par l'alcool et en laissant cristalliser dans ce liquide. Dans de telles conditions, il se forme encore de la γ -HOMOCHÉLIDONINE, base isomère de la β -HOMOCHÉLIDONINE.

La γ -HOMOCHÉLIDONINE ($2\text{C}^{21}\text{H}^{23}\text{NO}^5 + \text{C}^2\text{H}^5.\text{OH}$) contient une demi-molécule d'alcool de cristallisation et s'effleurit à l'air. Reprise par l'éther acétique, elle perd aussitôt sa demi-molécule d'alcool et repasse à l'état de β -HOMOCHÉLIDONINE.

En dehors du point de fusion et de l'altérabilité à l'air, qui les différencient, les β - et γ -HOMOCHÉLIDONINES ont exactement les mêmes propriétés. Elles sont très solubles dans le chloroforme, peu solubles dans l'alcool, dans l'éther et insolubles dans l'eau. Elles se dissolvent dans l'eau en présence d'un excès d'alcali.

PROPRIETES CHIMIQUES : Les β - et γ -HOMOCHÉLIDONINES sont très solubles dans les acides et donnent des sels incolores, très solubles dans l'eau.

Les réactions colorées de ces deux bases isomères ont été données à la page 50.

PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES : [H. MEYER, d'après SELLE (107)]. Sur les grenouilles : Action comparable à celle de la MORPHINE. Paralyse successive du cerveau, du cervelet, du bulbe, de la moelle, des terminaisons nerveuses motrices, puis des origines nerveuses sensibles.

Sur les Mammifères : Agitation narcotique de la MORPHINE. Analgésie, somnolence, enivrement sans diminution des réflexes. Ensuite, signes légers d'excitation des centres moteurs et d'augmentation réflexe ; paralysie de la moelle. Plus tard, ralentissement du pouls par narcose des ganglions moteurs du cœur et par excitation des terminaisons du nerf vague, sans modification essentielle de la pression sanguine (à forte dose : paralysie des vasomoteurs). Enfin, paralysie des origines nerveuses sensibles.

CHELIDONINE ($C^{20}H^{19}NO^5 + H^2O$). — La CHÉLIDONINE a été découverte en 1824, par GODEFROY (37), dans le *Chelidonium majus*, et isolée depuis à l'état pur dans les deux espèces suivantes:

Stylophorum diphyllum, Nutt.

Chelidonium majus, L.

PROPRIETES PHYSIQUES : La CHÉLIDONINE cristallise avec une molécule d'eau. Elle se présente en beaux cristaux monocliniques, incolores limpides et brillants ; elle est inodore, très amère et fond à 135°. Insoluble dans l'eau, elle se dissout dans l'alcool, l'alcool amylique, l'éther et le chloroforme.

PROPRIETES CHIMIQUES : La CHÉLIDONINE forme avec les acides des sels incolores très amers. Ils sont en général peu solubles dans l'eau ; le chlorhydrate, beaucoup plus soluble à chaud qu'à froid, précipite d'une solution aqueuse dès qu'il se trouve en présence d'acide chlorhydrique libre ; ces deux propriétés permettent de séparer le chlorhydrate de CHÉLIDONINE des autres chlorhydrates basiques.

Les réactions colorées ont été données à la page 89.

PROPRIETES PHYSIOLOGIQUES : [H. MEYER, d'après SCHMIDT (106)]. Sur les grenouilles : Action comparable à celle de la MORPHINE. Au début, paralysie successive (ni précédée, ni suivie d'une période d'excitation) du cerveau, du cervelet, du bulbe et enfin de la moelle épinière ; puis, paralysie des muscles, probablement aussi des terminaisons nerveuses motrices (par application directe, l'engourdissement se produit rapidement) ; plus tard encore, paralysie des ganglions moteurs du cœur ; enfin, paralysie des origines nerveuses sensibles.

Sur les Mammifères : D'abord, action narcotique de la MORPHINE (analgésie, somnolence, enivrement sans diminution des réflexes) ; ensuite signes légers d'excitation des centres moteurs et d'augmentation réflexe, puis paralysie de la moelle ; plus tard, ralentissement du pouls par narcose (paralysie des ganglions moteurs du cœur) et par excitation des terminaisons du nerf vague, sans aucune modification essentielle de la pression sanguine (à forte dose, paralysie des centres vasomoteurs) ; enfin, paralysie des origines nerveuses sensibles.

A côté des alcaloïdes que nous venons d'examiner et qui sont communs à plusieurs espèces de Papavéracées, il en est d'autre qui n'ont été rencontrés que dans une seule plante. Ce sont les suivants:

RHÉADINE	[$C^{21}H^{24}NO^6$]	. P.F : 245-247°	retirée du	<i>Papaver Rhæas</i> , L.
APORRHÉINE	[$C^{18}H^{16}NO^2$]	. — : 230°	—	<i>Papaver dubium</i> , L.
THÉBAINE	[$C^{19}H^{24}NO^3$]	. — : 203-204°	—	<i>Papaver orientale</i> , L.
ISOTHÉBAINE	[$C^{19}H^{24}NO^3$]	. — : 193°	—	<i>Papaver orientale</i> , L.
STYLOPINE	[$C^{19}H^{19}NO^5$]	. — : 202°	<i>Stylophorum diphylllum</i> , Nutt.	
DIPHYLLINE	?	. — : 216°	<i>Stylophorum diphylllum</i> , Nutt.	
GLAUCINE	[$C^{21}H^{25}NO^4$]	. — : 119-120°	—	<i>Glaucium luteum</i> , Scop.

Ces alcaloïdes ont été étudiés en détail dans le cours de notre travail lors de l'étude de l'espèce dont on les a isolés. Nous n'avons donc pas à y revenir ici.

3° Absence de la MORPHINE dans toutes les espèces autres que le *Papaver somniferum*.

En dehors des conclusions scientifiques que nous venons d'établir, il en est une autre d'ordre purement pharmacologique qui saute aux yeux.

Le *Sanguinaria canadensis* qui figure dans plusieurs pharmacopées, sous forme d'extrait fluide, renferme, comme nous l'avons vu, de la CHÉLÉRYTHRINE, de la SANGUINARINE, de la PROTOPINE et de la β - HOMOCHÉLIDONINE ; c'est à ces alcaloïdes qu'il doit ses propriétés curatives. Or, chacun de ces alcaloïdes existe dans notre *Chelidonium majus* ; ce dernier renferme en outre de la CHÉLIDONINE, base très active. Nous venons d'établir nettement les propriétés physiologiques de tous ces alcaloïdes. Pourquoi, dans de telles conditions, ne pas chercher à utiliser les propriétés que possède la Chélidoine ? Il suffirait, à notre avis, de remplacer les infusions autrefois prescrites, presque inactives parce que trop diluées, par un extrait fluide à base d'acide organique (acide citrique ou tartrique) et d'utiliser pour cette préparation de la Chélidoine cultivée deux fois plus riche en alcaloïdes que la plante sauvage. En opérant ainsi on obtiendrait vraisemblablement une préparation concentrée qui renfermerait tous les alcaloïdes contenus dans la plante et constituerait certes un médicament actif.

Dans le même ordre d'idée, le *Bocconia cordata* qui est vivace en France pourrait peut être, lui aussi, donner des résultats heureux. C'est ce que nous nous proposons de tenter dès qu'il nous sera possible de le faire.

F. CAUCHOIS,

Pharmacien Auxiliaire

au 20^e Bataillon de Chasseurs à pied.

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. — ALZALE. — Contenu chimique des *Glaucium*. MEMORIAS Y REVISTAS DE LA SOC. CIENT. MEXICO. 1899 ; T. XII ; page 9.
2. — ATTFIELD. — Absence of Morphia in the Petals of *Papaver Rhæas*. PHARM. JOURN. AND TRANS. 1873-74 ; 3^{me} Série ; Vol. IV ; page 290.
3. — AUBERGIER. — Fait pour servir à l'histoire de l'Opium. ANNAL. D. PHYS. ET D. CHIM. 1847 ; 3^{me} Série ; Vol. XX ; page 303.
4. — BARDET et ADRIAN. — Sur la composition chimique de l'*Eschscholtzia californica*. BULL. SOC. THÉRAP. 1888 ; page 215.
5. — BATTANDIER. — Présence de la Fumarine dans une Papavéracée. C. R. AC. SC. 1892 ; T. CXIV ; page 1122.
6. — BATTANDIER. — Sur les alcaloïdes des Papavéracées et des Fumariacées. C. R. AC. SC. 1895 ; T. CXX ; page 1276.
7. — BEETZ und LUDWIG. — Chemische Analyse des Klatschrosen. NEUE JOURN. DER PHARM. TROMMSDORF. 1827 ; T. XIV ; page 143.
8. — BENTHAM et HOOKER. — GENERA PLANTARUM. 1862-67 ; Vol. 1 ; page 51.
9. — BIGELOW. — Selon GIBB (Voir à ce nom).
10. — BLOEMENDAHL. — Graines d'Argémone de Curaçao. PHARM. WEEKBL. V. NEDERL. 1906 ; T. XLIII ; page 342.
11. — BRINDEJONC. — Sur un alcaloïde de l'*Eschscholtzia californica*. BULL. SOC. CHIM. DE FRANCE. 1911 ; 4^{me} Série ; T. IX ; page 97.
12. — DE CANDOLLE. — PRODOMUS SYSTEMATIS NATURALIS REGNI VEGETABILIS. T. I ; page 120.
13. — CARPENTER. — On some Constituents of the rhizome of *Sanguinaria*. AMER. JOURN. OF PHARM. 1879 ; Vol. LI ; page 171.
14. — CHARBONNIER. — Recherche pour servir à l'histoire botanique, chimique et physiologique de l'*Argemone mexicana*.

- JOURN. D. PHARM. ET D. CHIM. 1868 ; 4^{ème} Série ; Vol. VII ; page 348.
15. — CHEVALIER et RICHARD. — DICTIONNAIRE DES DROGUES SIMPLES ET COMPOSÉES. 1827 ; Vol. II ; page 193.
16. — COMBS. — Morphin aus dem *Papaver Rhæas*. BOTAN. JAHRESBER. 1897 ; T. II ; page 5.
17. — DANA. — Uber *Sanguinaria canadensis*. MAGAZIN FÜR PHARM. 1828 ; Vol. XXIII ; page 124.
18. — DANCKWORTT. — Uber *Eschscholtzia californica*. INAUG. DISSERT. ERLANGEN. 1890.
19. — DIETERICH. — Morphin Gehalt des Flores Rhæados, Capita und Samen Papaveris. ZEITS. FÜR RUSSLAND. 1888 ; Vol. XXVII ; page 269.
20. — DOOD. — Eine Analyse des Rhizoma *Sanguinaria Canadensis*. ZEITS. DES ALLGEMEIN ÖSTERREICHISCHEN APOTHEKER VEREINES. 1883 ; T. XXI ; page 291.
21. — DOWNEY. — On the *Sanguinaria canadensis*. Thèse Maryland. 1803.
22. — DULIERES. — Présence de la Morphine dans l' « Anti-Morphine ». BULLETIN AC. ROY. DE MÉD. DE BRUXEL. Juillet 1908.
23. — EJKMANN. — Sur les alcaloïdes du *Macleya cordata*. BULL. SOC. THÉRAP. PAYS-BAS. 1884 ; T. III ; page 183.
24. — EJKMANN. — Sur la composition de la Chélidonine. RECUEIL DES TRAV. CHIM. DES PAYS-BAS. 1884 ; T. III ; page 190.
25. — ELLIOT. — Selon RUSBY (Voir à ce nom).
26. — ENGEL. — Uber physiologische Wirkung des Protopins. ARCHIV. FÜR. EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE UND PHARMACOLOGIE. 1890 ; T. XXVII ; page 419.
27. — FILHOL. — Analyse des capsules du *Papaver Rhæas*. JOURN. DE PHARM. 1842 ; 3^{ème} Série ; Vol. II ; page 510.
28. — FISCHER. — Uber Papaveraceen Alkaloïde. ARCH. DER PHARM. 1901 ; T. 239 ; page 409.
29. — FISCHER and TWEEDEN. — The Alkaloids of *Eschscholtzia californica*. PHARM. ARCHIV. 1902 ; Vol. V ; page 117.
30. — GADAMER. — Uber das Berberin. ARCH. D. PHARM. 1905 T. 243 ; page 31.
31. — GADAMER. — Notiz über die Alkaloide perennierender Papaveraceen. ARCH. D. PHARM. 1911 ; Vol. 249 ; page 39.
32. — GADAMER. — Uber Corydalys alkaloïde. ARCH. D. PHARM. 1911 ; Vol. 249 ; page 224.

33. — GAZE. — Uber das berberin. ARCH. D. PHARM. 1890 ; Vol. 228 ; page 607.
34. — GERHARDT. — Traité de Chimie Organique. Vol. IV ; page 210.
35. — GIBB. — The description, composition and preparation of the *Sanguinaria canadensis*. PHARM. JOURN. 1859-60 ; Vol. I ; page 456.
36. — GMELIN. — Handbuch des Organische Chemie. T. IV ; page 1534.
37. — GODEFROY. — Sur la chélidoine. JOURN. DE. PHARM. 1824 ; T. X ; page 635.
38. — GORIS. — Localisation et rôle des Alcaloïdes et des Glucosides chez les végétaux. 1914.
39. — GORIS et VISCHNIAC. — Sur la présence de la Morphine dans le latex frais du pavot. BULL. SC. PHARM. 1915 ; T. XII ; N° 9-10 ; page 257.
40. — HAINES. — Selon BLOEMENDAHL (Voir à ce nom).
41. — HENSCKE. — Uber Chelidonin, Chelerythrin und Sanguinarin. INAUG. DISSERT. ERIANGEN. 1886.
42. — HENSCHKE. — Uber Chelidonin Alkaloid. ARCH. D. PHARM. 1888 ; Vol. 226 ; page 624.
43. — HESSE. — Vorläufige Notiz uber Rhæadin. ANNAL. D. CHEM. U. PHARM. 1865-66 ; Vol. IV (Supplém.) ; page 50.
44. — HESSE. — Uber Rhæadin. ANNAL. D. CHEM. U. PHARM. 1866 ; Vol. 140 ; page 145.
45. — HESSE. — Uber das Protopin aus des Opium. LIEBIG'S ANNAL. 1872 ; Supplém. VIII ; page 318.
46. — HESSE. — Zur Kenntniss der Papaveraceen. ANNAL. D. CHEM. UND PHARM. Vol. 176 ; 1875 ; page 195.
47. — HESSE. — Uber der Milschaft der Fruchtkapseln von Papaver Rhæas. ANNAL. D. CHEM. U. PHARM. 1877 ; Vol. 185 ; page 329.
48. — HESSE. — Uber Papaver Rhæas. ARCH. D. PHARM, 1890 ; Vol. 228 ; page 7.
49. — HOMERBERG. — On the *Sanguinaria canadensis*. THESE OF THE PHILADELPHIA COLLEGE OF PHARMACY. 1913.
50. — HOPFGARTNER. — Beitrag zur Kenntniss der Alkaloid von *Macleya cordata*. MONATSHEFTE FUR CHEMIE. 1898 ; T. XIX ; page 179.

51. — HOPP. — On the Alkaloids and Acids of *Sanguinaria canadensis*. AMER. JOURN. OF PHARM. 1875 ; Vol. 47 ; page 193.
52. — KLEE. — *Über Papaver orientale* und *P. lateritium*. ARCH. D. PHARM. 1911 ; Vol. 249 ; page 41.
93. — KLEE. — Alkaloide von *Papaver orientale*. ARCH. D. PHARM. 1914 ; Vol. 252 ; page 210.
54. — KENIG. — *Über Protopin und Chelerythrin von Chelidonium-wurzeln*. ARCH. D. PHARM. 1893 ; Vol. 231 ; page 174.
55. — KENIG und TIETZ. — *Über die Alkaloide von Sanguinaria-wurzeln*. ARCH. D. PHARM. 1893 ; Vol. 231 ; page 145.
56. — KENIG. — Beiträge zur Kenntniss der Alkaloide aus den Wurzeln von *Sanguinaria canadensis* und *Chelidonium majus*. INAUGURAL DISSERT. MARBURG. 1890.
57. — KSHITIBHUSHAN-BHADURI. — On the Argemone mexicana Oil. AMER. JOURN. OF PHARM. 1914 ; Vol. 86 ; page 49.
58. — LASSO DE LA VEGA. — Que'ques détails sur le *Bocconia* et son Alcaloïde. GACETA MEDICA DE MEXICO. 1892 ; Vol. 28 ; page 367.
59. — LEE. — On the Sanguinarine from the *Sanguinaria canadensis*. AMER. JOURN. OF PHARM. 1835 ; Vol. VII ; page 32.
60. — LEPRINCE. — A propos de l'Argemone mexicana et du remède « Anti-morphine ». BULL. SC. PHARM. 1909 ; Vol. XVI ; page 270.
61. — LIMPRICHT. — LEHRBUCH DES ORGANISCHE CHEMIE. Page 1197.
62. — LLOYD. — DRUGGS AND MEDECINES, OF NORTH AMERICA.
63. — LOWIG. — LERBUCH DES ORGAN. VERB. Page 1846.
64. — MARPMANN. — Die Bestandtheile von *Glaucium luteum* und *G. corniculatum*. APOTEKER ZEITUNG. 1900 ; Vol. XV ; page 746.
65. — MARTIUS. — Sur l'emploi de l'Argemone mexicana. JOURN. D. PHARM. 1820 ; T. VI ; page 209.
66. — MASING. — Beiträge zur Kenntniss der Alkaloide von *Chelidonium majus*. ARCH. D. PHARM. 1876 ; Vol. 208 ; page 224.
67. — MEIER. — Chemisches Analyse der Blätter der grossen Schollkraut. BERLINISCHES JAHRBUCH FÜR DER PHARM. 1827 ; Vol. 29 ; page 169.
68. — MEIER. — Chemische Untersuchung der Klatschrosen besonders die Natur ihrer Farbstoff. BUCHN. REPERT. FÜR PHARM. 1846 ; Vol. 91 ; page 325.

69. — MERCK. — Voir SELLE, article ARCH. D. PHARM. 1890 ; Vol. 228 ; page 441.
70. — MEYER. — Communications adressées à SCHMIDT. (Voir à ce nom 1893).
71. — MEYLINK. — Untersuchung über die Gegenwart von Morphin in dem Extracte von inlandischer Mohnkopfen. REPERTORIUM FÜR DIE PHARM. 1830 ; Vol. 36 ; page 143.
72. — MOLISCH. — Studien über den Milchsaft und Schleimsaft der Pflanzen. 1901 ; page 71.
73. — MOLISCH. — Mikrochemie der Pflanzen. 1913 ; page 261.
74. — MURRIL and SCHLOTTERBECK. — The Alkaloids of *Bocconia cordata*. PHARM. JOURN. 1900 ; page 34.
75. — NASCHOLD. — Über das Sanguinarin, seine Eigenschaften und seine Zusammensetzung. JOURN. FÜR. PRAKT. CHEMIE. 1869 ; Vol. 106 ; page 385.
76. — OCHOA Y TAPIA. — Etude sur l'écorce du *Bocconia frutescens*. EL ESTUDIO SEMANARIO DE CIENCIAS MEDICA. MEXICO. 1890 ; Vol. 3 ; page 49.
77. — ORLOW. — Über Chelidoxanthin. PHARM. ZEITSCH. FÜR RUSSL. 1891 ; Vol. 30 ; page 820.
78. — ORLOW. — Zur Pharmacochemie von *Chelidonium majus*. PHARM. ZEITSCH. FÜR RUSSL. 1893 ; Vol. 32 ; pages 325 et 689.
79. — ORLOW. — Über *Chelidonium Alkaloide*. PHARM. ZEITSCH. FÜR RUSSL. 1895 ; Vol. 34 ; pages 369 et 385.
80. — ORTEGA. — Thèse de Médecine. Mexico. 1877.
71. — O'SHAUGHNESSEY. — Sur l'*Argemone mexicana*. BENGAL DISPENS. A PHARMAC. CALCUTTA. 1841 ; page 183.
82. — PAVESI. — Sur un alcaloïde du *Papaver dubium*. RENDICONTI DI ISTITUTO LOMBARDO DI SCIENZE. 1905 ; 2^{me} Série ; Vol. 38 ; page 117.
83. — PAVESI. — Studi comparativi su tre specie di *Papaveri* nostrali. ATTI DELL. ISTIT. BOT. DELL. UNIVERSITA DI PAVIA. 1906 . 2^{me} Série ; Vol. 9 ; page 199.
84. — PAVESI. — Nouvelle note sur l'Aporrhéine et d'autres alcaloïdes du *Papaver dubium*. GAZETTA CHIMICA ITALIANA. 1907 . Vol. 37 ; 1^{re} partie ; page 629.
85. — PECKOLT. — Über *Papaveraceen*. BER. D. DEUT. PHARM. GES. 1898 ; Vol. VIII ; page 286.
86. — PESCHIER. — Selon MEYNLINK. (Voir à ce nom.)

87. — PETIT. — Présence de Morphine dans le Pavot d'Orient. JOURN. PHARM. ET CHIM. 1827 ; T. XIII ; page 170.
88. — PIERPONT. — On some constituents of the rhizomes of *Sanguinaria canadensis*. AMER. JOURN. PHARM. 1872 ; T. 14 ; page 349.
89. — POLEX. — Über Chelidonin und Pyrrhopin. ARCH. D. PHARM. 1838 ; Vol. 54-55 ; page 77.
90. — PROBST. — Beschreibung und Darstellungsweise einiger bei der Analyse des *Chelidonium majus* neu aufgefundenen Stoffe. ANNAL. DER PHARM. 1839 ; Vol. 29 ; page 120.
91. — PROBST. — Beschreibung und Darstellungsweise einiger bei der Untersuchung des *Glaucium luteum* aufgefundenen eigenthümlichen Stoffe, als Materialbeitrag zu einer vergleichenden Analyse der Papaveraceen. ANNAL. D. PHARM 1839 ; Vol. 31 ; page 241.
92. — REULING. — Über Chelidonin. ANNAL. D. PHARM. 1839 ; Vol. 29 ; page 131.
93. — REUTER. — Über *Eschscholtzia californica*. PHARM. ZEITUNG. 1889 ; Vol. 34 ; page 635.
94. — RIEGEL. — Beitrag zur Untersuchung des Papaveraceen. JAHRBUCH FÜR PRAKT. PHARM. 1845 ; T. 11 ; page 100.
95. — RIFFARD. — Sur la matière colorante des fleurs de Coquelicot. JOURN. DE PHARM. 1826 ; T. XII ; page 413.
96. — RIFFARD. — Absence de la Morphine dans le *Papaver Rhæas*. JOURN. DE PHARM. 1830 ; T. XVI ; page 547.
97. — RUSBY. — *Bocconia*, a new medicinal Genus. BULL. OF PHARM. 1891 ; T. V ; page 315.
98. — SCHIEL. — Über das Sanguinarin. ANNAL. D. CHEM. U. PHARM. 1842 ; T. 43 ; page 233.
99. — SCHIEL. — On the identity of Sanguinarine and Chelerythrine. SILLMAN AMERIC. JOURN. OF. SCIENC. AND ARTS. 1855 ; Vol. 22 ; page 220.
100. — SCHLOTTERBECK. — Does *Argemone mexicana* contain Morphin ? JOURN. OF AMER. CHEM. SOC. 1902 ; Vol. 24 ; page 238.
101. — SCHLOTTERBECK. — On the colour compound of *Stylophorum diphyllum* and *Chelidonium majus*. AMER. JOURN. PHARM. 1902 ; Vol. 74 ; pages 502 et 584.
102. — SCHLOTTERBECK and BLOME. — A contribution to the chemistry of *Bocconia cordata*. PHARM. REVIEW. 1905 ; Vol. 23 ; page 310.

103. — SCHLOTTERBECK und WATKINS. — Beiträge zu chemie des *Stylophorum diphyllum*. BERICHT. D. DEUTS. CHEM. GESEL. 1902 ; Vol 35 ; 1^{re} partie ; page 7.
104. — SCHMIDT. — Über Papaveraceen Alkaloide. ARCH. D. PHARM. 1888 ; Vol. 226 ; page 622.
105. — SCHMIDT. — Über Papaveraceen Alkaloide. ARCH. D. PHARM. 1893 ; Vol. 231 ; page 136.
106. — SCHMIDT. — Über Papaveraceen Alkaloide. ARCH. D. PHARM. 1901 ; Vol. 239 ; page 395.
107. — SELLE. — Die Alkaloide aus *Chelidonium majus*. ARCH. D. PHARM. 1890 ; Vol. 228 ; page 441.
108. — SELLE. — Über die Alkaloide der Wurzel von *Stylophorum diphyllum*. ARCH. D. PHARM. 1890 ; Vol. 228 ; page 96.
109. — SELMI. — Über *Papaver Rhæas*. BER. D. D. CHEM. GES. 1876 ; Vol. IX ; page 195.
110. — STRATING. — Selon MEYNLINK. REPERT. F. DIE PHARM. 1830 ; Vol. 36 ; page 143.
111. — THANKWAS. — Über *Sanguinaria canadensis*. MAG. F. PHARM. 1824 ; Vol. VII ; page 136.
112. — TILLOY. — Présence de la Morphine dans les Pavots indigènes. JOURN. DE PHARM. 1827 ; T. XIII ; page 173.
113. — THIEBAULT. — Über *Chelidonium majus*. ARCH. D. PHARM. 1882 ; Vol. 220 ; page 852.
114. — VAUQUELIN. — Sur la présence de la Morphine dans le *Papaver Rhæas*. JOURN. D. PHARM. 1826 ; T. XIII ; page 531.
115. — VILLAFRANCA. — D'après DRAGENDORFF. Heilpflanzen. 1880. Page 249.
116. — VOGEL. — Selon MEYNLINK (Voir à ce nom).
117. — WALTZ. — Beschreibung und Darstellungsweise einiger bei der Untersuchung der *Eschscholtzia californica* auf gefundenen eigenthümlichen Stoffe. JAHRBUCH F. PRAKT. PHARM. 1843 ; T. VII ; pages 282 et 1844 ; T. VIII ; page 147.
118. — WALTZ. — Beitrag zur Kenntniss Chelidoninsäure. NEUE JAHRBUCH F. PRAKT. PHARM. 1861 ; T. XV ; page 22.
119. — WAYNE. — On a new principle from the *Sanguinaria canadensis*. AMER. JOURN. PHARM. 1856 ; Vol. 28 ; page 521.
120. — WILH. — Selon GMELIN. ANNAL. D. CHEM. U. PHARM. 1840 ; Vol. 35 ; page 113.
121. — WINGTEN. — Über Papaveraceen Alkaloide. INAUG. DISSERT. Marburg. 1898.

122. — WINTGEN. — Uber die Alkaloide aus *Chelidonium majus*.
ARCH. D. PHARM. 1901 ; Vol. 239 ; page 438.
123. — WINCKLER. — Notiz uber die Darstellung des Morphins
aus reifen trocknen Mohnkopfen. BUCH. REPERT F. D.
PHARM. 1831 ; Vol. 39 ; page 468.
124. — ZACCHARIANS. — Etude physiologique et thérapeutique de
l'*Eschscholtzia californica*. THÈSE MÉDECINE. Paris. 1888.
125. — ZOLLIKOFFER. — *Sanguinaria canadensis*. MAG. F. PHARM.
1827 ; Vol. 20 ; page 285.

FIN

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	v
INTRODUCTION	vii
<i>PAPAVER RHLEAS</i>	1
<i>PAPAVER DUBIUM</i>	11
<i>PAPAVER ORIENTALE</i>	15
<i>PAPAVER HYBRIDUM</i>	19
<i>ARGEMONE MEXICANA</i>	20
<i>STYLOPHORUM DIPHYLLUM</i>	26
<i>SANGUINARIA CANADENSIS</i>	37
<i>BOCCONIA CORDATA</i>	55
<i>BOCCONIA FRUTESCENS</i>	66
<i>BOCCONIA ARBOREA</i>	69
<i>GLAUCIUM LUTEUM</i>	70
<i>GLAUCIUM CORNICULATUM</i>	82
<i>CHELIDONIUM MAJUS</i>	84
<i>ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA</i>	115
Etude chimique du latex des PAPAVERACÉES	134
CONCLUSIONS.	137
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	145

VU :

Nancy, le 24 Mai 1917.

*Le Directeur de l'Ecole supérieure
de Pharmacie,*

D^r L. BRUNTZ.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 25 Mai 1917.

Le Recteur de l'Académie,

Ch. ADAM,

Membre de l'Institut.
